

Gdański Uniwersytet Medyczny

**Charakterystyka kliniczna chorych na raka piersi objętych
Populacyjnym Programem Wczesnego Wykrywania Raka Piersi w
województwie pomorskim (lata 2007-2010)**

Piotr Woźniacki

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor – prof. dr hab. Janusz Jaśkiewicz

Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Gdańsk 2013

„Jeżeli nie możesz zrobić tego co trudne, spróbuj tego co niemożliwe”

Aleksander III Macedoński

Pracę dedykuję mojej Rodzinie i Przyjaciółom

SPIS TREŚCI:

1. Wstęp

1.1 Uwagi ogólne

1.2 Mammografia

1.3 Rezonans magnetyczny

1.4 Populacyjne programy przesiewowe raka piersi

1.5 Leczenie raka piersi

1.5.1 Leczenie chirurgiczne postaci in situ raka piersi

1.5.2 Leczenie chirurgiczne raka piersi

1.5.3 Biopsja węzła wartownika

1.5.4 Amputacja z rekonstrukcją gruczołu piersiowego

1.6 Wybrane czynniki prognostyczne i predykcyjne

1.6.1 Wielkość guza

1.6.2 Przerzuty do pachowych węzłów chłonnych

1.6.3 Stopień złośliwości histologicznej

1.6.4 Ekspresja receptorów ER i PR

1.6.5 Ekspresja receptora Her2

1.6.6 Stopień zaawansowania klinicznego według AJCC

1.7 Molekularny podtyp raka piersi

2. Cele

3. Materiał i Metody

3.1 Materiał

3.2 Metody

3.2.1 Populacyjny Program Wczesnego Wykrywania Raka Piersi

3.2.2 System Informatycznego Monitorowania Profilaktyki

3.2.3 Chorzy z objawami w Populacyjnym Programie Wczesnego
Wykrywania Raka Piersi

3.2.4 Leczenie chirurgiczne – kryteria kwalifikacji do operacji

3.2.5 Diagnostyka histopatologiczna

3.2.6 Metody statystyczne

4. Wyniki

5. Dyskusja

6. Wnioski

7. Streszczenie polskie

8. Streszczenie angielskie

9. Bibliografia

10. Spis tabel

11. Spis wykresów

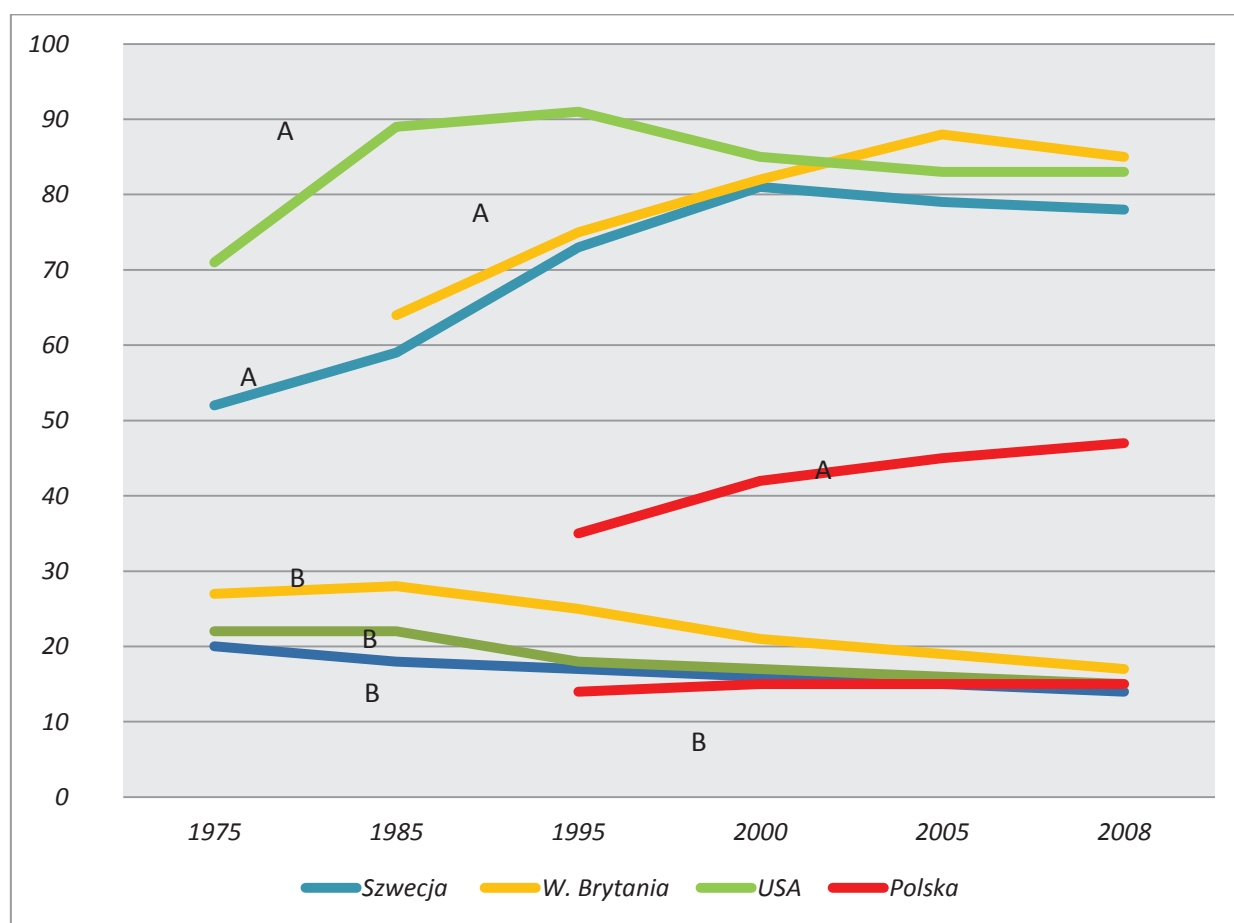
12. Wykaz skrótów używanych w pracy

Wstęp

1.1 Uwagi ogólne

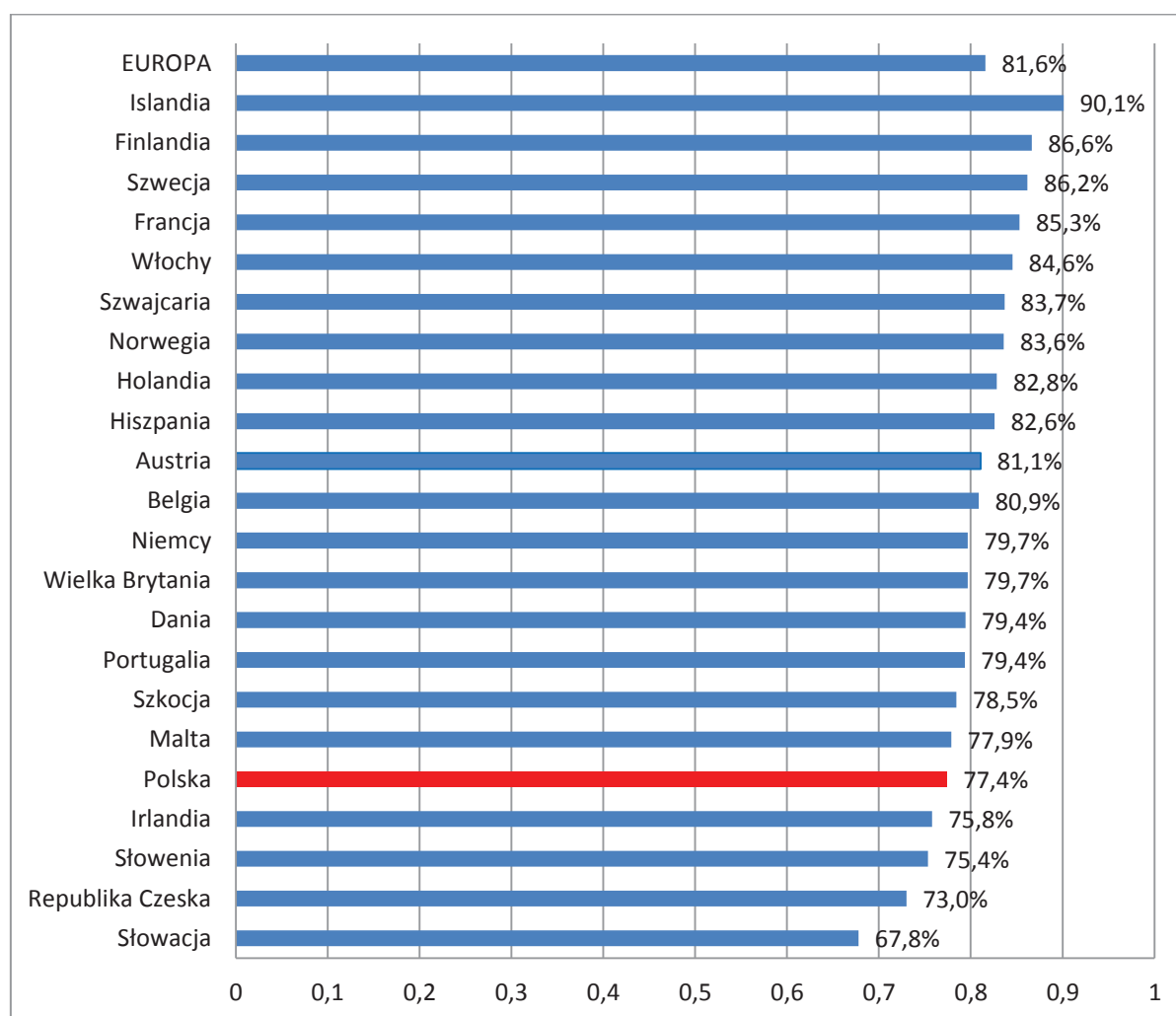
Rak piersi (RP) jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet. Na świecie w 2008 roku odnotowano 1,38 miliona nowych przypadków RP (w Europie 450 tys.), co stanowiło 23% wszystkich nowotworów. Zachorowalność waha się od 19,3/100 tys. w Afryce wschodniej do 89,7/100 tys. w Europie Zachodniej. W wyniku populacyjnych programów przesiewowych RP (MBCS) oraz efektywnych standardów diagnostycznych RP stał się najczęściej diagnozowanym nowotworem w Europie u obu płci łącznie. Pomimo znacznego spadku umieralności (19/100 tys.) RP pozostaje najczęstszą przyczyną zgonów u kobiet z chorobą nowotworową [1] (wykres 1.).

Wykres 1. Zachorowalność (A) i umieralność (B) na RP w latach 1975 - 2008 w wybranych krajach.



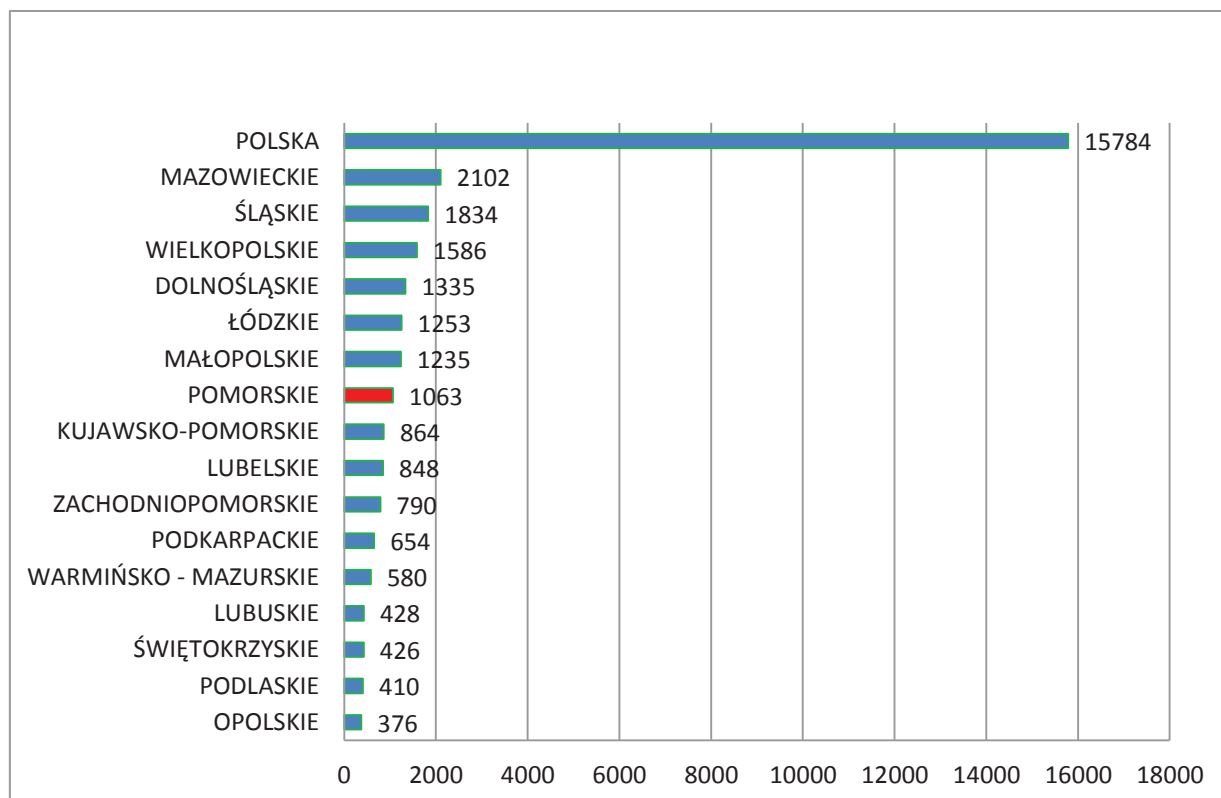
Najważniejszym czynnikiem w istotny sposób wpływającym na wyniki leczenia jest wykrycie nowotworu w jak najwcześniejszym stadium rozwoju. Badania przesiewowe (z ang. *Screening*) polegające na badaniu mammograficznym kobiet bez objawów klinicznych są najlepszą metodą wczesnego wykrywania RP [2]. W meta-analizie 8 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonej przez Gøtzsche oraz Nielsena obejmującej łącznie ponad 600 000 kobiet udowodniono, iż stosowanie mammografii co 2-3 lata u kobiet w wieku 50 – 69 lat zmniejsza umieralność z powodu RP od 10 do 25% [3]. W Polsce w porównaniu z krajami nordyckimi i zachodnimi Europy oraz Stanami Zjednoczonymi skuteczność terapii jest znacznie niższa. Według danych EUROCARE-4 5-letnie przeżycie w krajach Europy zachodniej sięga około 90%, w Polsce wynosi 77,4% [4] (wykres 2.).

Wykres 2. Zestawienie odsetka 5-letnich przeżyć w raku piersi w Europie według EUROCARE-4.



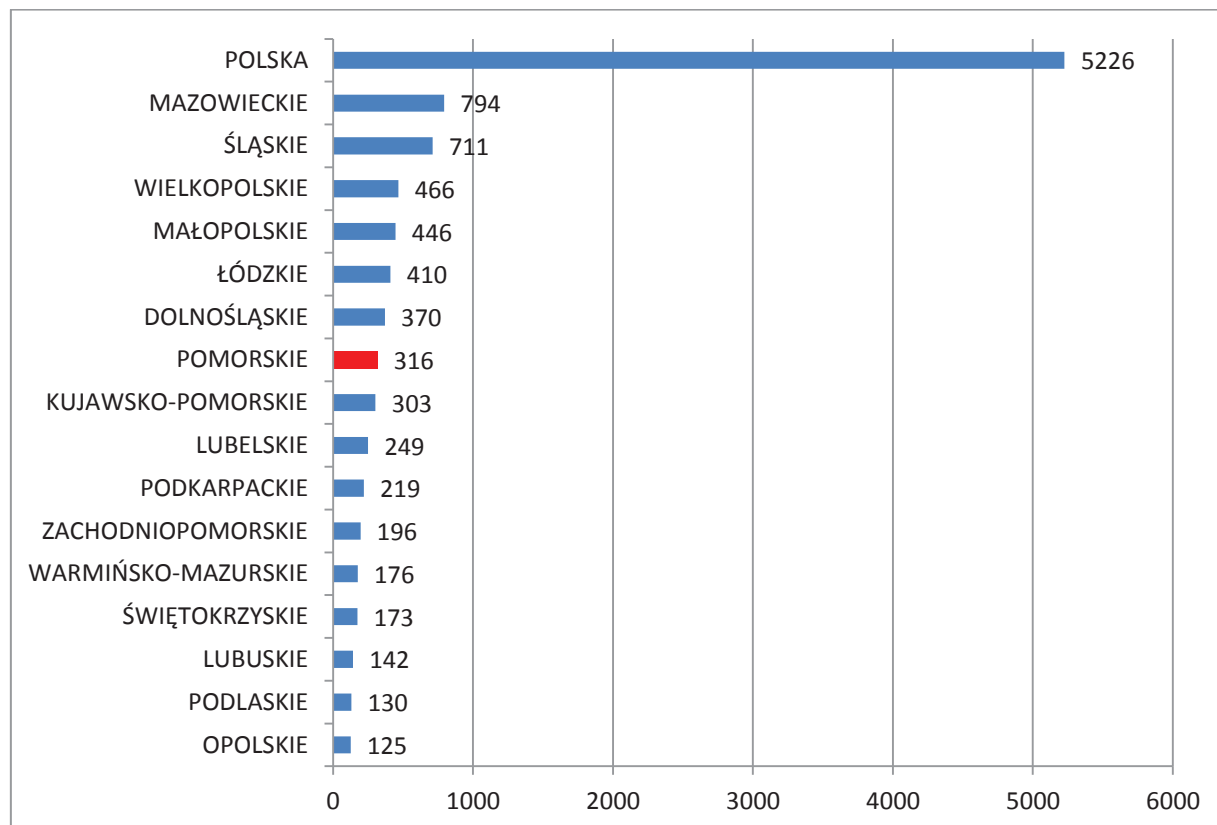
Polska należy do krajów cechujących się średnim poziomem standaryzowanych współczynników zachorowalności na RP (48,9/100 000) [1]. W 2010 roku zarejestrowano ogółem 15 784 nowych przypadków RP, z czego 1063 (6,7%) miało miejsce w woj. pomorskim [5] (wykres 3.).

Wykres 3. Liczba nowych przypadków RP w Polsce w 2010 roku z podziałem na województwa.



Województwo pomorskie charakteryzuje wysoki standaryzowany współczynnik umieralności na RP, który wynosi 14,5/100 000 kobiet [5] (wykres 4.).

Wykres 4. Liczba zgonów z powodu RP w Polsce w 2010 roku z podziałem na województwa.



Główną przyczyną gorszych wyników leczenia jest nieskuteczna wczesna diagnostyka i fakt zgłaszania się do pierwotnego leczenia w stadiach zaawansowanych klinicznie RP. Wynika to między innymi z ograniczonej wiedzy kobiet na temat profilaktyki RP, brakiem udziału w badaniach przesiewowych oraz niedostateczną efektywnością systemu zdrowotnego [6, 7].

1.2 Mammografia

Mammografia jest podstawowym diagnostycznym badaniem radiologicznym piersi. Polega na wykonaniu zdjęć gruczołu sutkowego za pomocą aparatu rentgenowskiego – mammografu przy użyciu niskich dawek promieniowania (25 - 45kV). Badanie

mammograficzne piersi powinno być wykonane w dwóch projekcjach: skośnej oraz kraniokaudalnej. Mammografia jest standardem w diagnostyce RP. Inne metody obrazowania piersi takie jak: ultrasonografia, rezonans magnetycznym, pozytronowa emisyjna mammografia, duktoskopia, tomosynteza czy elastografia są badaniami pomocniczymi uzupełniającymi mammografię [2].

Badanie mammograficzne wykonywane w systemie badań przesiewowych różni się od klasycznej diagnostycznej mammografii głównie ilością projekcji. Badanie przesiewowe za pomocą mammografii wykonywane jest w populacji zdrowych kobiet bez objawów choroby i ma za zadanie wykrycie nowotworów piersi mniej zaawansowanych, co powinno wpływać na lepsze rokowanie [2, 3]. Mammografia diagnostyczna wykonywana jest w przypadku wykrycia zmian w piersi przez chorego, lekarza lub podczas tzw. etapu pogłębionej diagnostyki w ramach MBCS.

Czułość mammografii szacuje się od 75 do 90%, natomiast swoistość od 90 do 95%, a dodatnia wartość predykcyjną w zależności od wieku od 20 do 80% [2, 8, 9]. Czułość mammografii zależy od: wielkości guza i jego wrażliwości na hormony, „gęstości” struktury gruczołu piersiowego (stosunek tkanki gruczołowej do tłuszczowej), wieku chorego, okresu cyklu menstruacyjnego, jakości obrazu (w przypadku mammografii klasycznej, która zależy od czułości błony światłoczułej i od ekranu wzmacniającego, a w przypadku mammografii cyfrowej od rozdzielczości detektora) oraz umiejętności i doświadczenia radiologa. Gorsze wyniki obserwowane są u młodszych kobiet i/lub z „gęstszą” strukturą gruczołu sutkowego. [8 – 10]. Czułość jest to stosunek wyników prawdziwie dodatnich do sumy prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych wyników, a interpretowana jest jako zdolność do prawidłowego rozpoznania danej choroby. Natomiast swoistość testu diagnostycznego jest to stosunek wyników prawdziwie ujemnych do sumy prawdziwie ujemnych i fałszywie dodatnich, a interpretuje się jako zdolności do prawidłowego rozpoznania pacjentów niecierpiących na daną chorobę.

Mammografię możemy wykonać za pomocą techniki analogowej i cyfrowej. Rozwój aparatów posiadających detektor cyfrowy datuje się od 2000 roku. Obecnie około 80% zdjęć w USA jest wykonywanych techniką cyfrową. W badaniu Levina i współautorów stwierdzono jednakową skuteczność obu technik w wykrywaniu RP [11]. W badaniu randomizowanym

Oslo II czułość mammografii cyfrowej wyniosła 77,4%, a mammografii analogowej 61,5%, natomiast swoistość wyniosła odpowiednio: 96,5% i 97,9% [12]. Dodatnia wartość predykcyjna okazała się porównywalna [12]. Stwierdzono, iż mammografia cyfrowa zwiększa odsetek wykrytych zmian nowotworowych, aczkolwiek równorzędnie obserwuje się więcej wyników fałszywie dodatnich [12]. Korzystniejsze wyniki uzyskiwano u młodszych kobiet z „gęstszym” utkaniem gruczołu piersiowego [10]. W wieloośrodkowym badaniu Blukensa i współautorów więcej nieinwazyjnych jak i inwazyjnych nowotworów piersi zostało wykrytych u kobiet objętych mammografią cyfrową [13].

1.3 Rezonans magnetyczny

Czułość mammografii okazuje się zdecydowanie niższa w populacji: młodych kobiet (przed 40 rokiem życia), z „gęstą” strukturą gruczołu piersiowego oraz u nosicielek mutacji BRCA [8 – 10, 14, 15]. W metaanalizie Warnera i współautorów udowodniono zdecydowanie korzystniejsze wyniki dotyczące czułości w przypadku zastosowania MRI u wyżej wymienionych chorych (75% – 32%). Kontrowersje dotyczyły różnic w swoistości i czułości w detekcji raka nieinwazyjnego przewodowego sutka (DCIS, z ang.: *Ductal Carcinoma In Situ*) [16]. Jednakże jak dotąd nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych oceniających wpływ stosowania MRI (jako badanie przesiewowe w populacji kobiet bez objawów choroby) na zmniejszenie umieralności z powodu RP. Narodowa kompleksowa sieć komputerowa raka (NCCN, z ang.: *National Comprehensive Cancer Network*) oraz Amerykańskie Towarzystwo Raka (ACS, z ang.: *American Cancer Society*) zaleca stosowanie MRI jako dodatkowego narzędzia wspomagającego mammograficzne badania przesiewowe u osób z wysokim ryzykiem RP oraz w przeszłości narażonych na promieniowanie jonizujące [16, 17].

1.4 Populacyjne programy przesiewowe raka piersi

W 1968 roku Wilson wprowadził 10 zasad funkcjonowania badań przesiewowych: 1) jednostka chorobowa objęta badaniem musi być ważnym problem zdrowotnym, 2)

rozpoznana jednostka chorobowa musi być objęta powszechnie znaną terapią, 3) narzędzia diagnostyczne oraz terapeutyczne muszą być dostępne, 4) istnieje rozpoznawalne wczesne stadium choroby, 5) obserwuje się lepsze wyniki leczenia we wczesnym stadium, 6) badanie powinno być akceptowalne przez pacjenta, 7) naturalny przebieg choroby powinien być dostatecznie zbadany, 8) ustalona jest zasada kogo obejmie badanie, 9) koszt badania powinien być ekonomicznie zasadny, 10) należy zapewnić masowość i powtarzalność badań przesiewowych [18].

W latach 60 ubiegłego wieku w krajach skandynawskich rozpoczęto populacyjny program przesiewowy w kierunku raka szyjki macicy, który miał za zadanie objąć całą populację. Program okazał się wielkim sukcesem. Odnotowano istotnie zmniejszenie umieralności z powodu raka szyjki macicy [19, 20].

Pierwszy projekt badawczy o charakterze MBCS rozpoczęto w Nowym Jorku (USA) w 1963 roku, a następnie w Holandii (1975r.), Szwecji (Malmö w 1976r., Kopparberg i Östergötland w 1977r.), Szkocji (Edinburgh 1978r.), Kanadzie (1980r.) [21 – 28]. W związku z obiecującymi wynikami wstępnych doniesień randomizowanych badań klinicznych (dotyczących obniżenia umieralności w wyniku MBCS w Szwecji i Holandii) w 1986 roku zespoły eksperckie Wielkiej Brytanii oraz Szwecji zarekomendowały narodowe MBCS [24 - 27]. W następnych latach kolejne kraje (Norwegia, Finlandia, Dania, Australia, Islandia, Włochy, Hiszpania) rozpoczęły MBCS. W 1988 roku National Cancer Institute powołał organizację – International Breast Cancer Screening Database Project zrzeszającą kraje prowadzące zorganizowane MBCS celem ustalenia zasad funkcjonowania, finansowania, zarządzania oraz oceny wyników programów przesiewowych [29].

Skuteczność badań przesiewowych RP udokumentowano w licznych randomizowanych badaniach klinicznych [3, 22 – 26]. Powstała znaczna ilość systematycznych przeglądów oraz metaanaliz [30 – 44]. Wiele krajowych oraz międzynarodowych organizacji bada zagadnienie skriningu RP tj.: National Cancer Institute, International Agency for Research on Cancer, Cochrane Collaboration. Istniejące różnice w wynikach badań, ich ilość, liczba zaangażowanych światowych organizacji świadczy o skali złożoności i doniosłości problemu [30 – 44].

Założenia funkcjonowania MBCS należy dopasować do specyfiki populacji w danym regionie świata. Aby uzyskać wysoką frekwencję oraz społeczną akceptację MBCS należy wziąć pod uwagę charakterystykę kulturową, tradycje oraz dostęp do usług medycznych lokalnej populacji.

1.5 Leczenie RP

Skuteczne leczenie RP wymaga ścisłej współpracy wielu specjalistów w ramach jednego zespołu: lekarza pierwszego kontaktu, radiologa, patomorfologa, genetyka, chirurga, onkologa klinicznego i radioterapeuty.

W 1998 roku w Florencji podczas zjazdu delegatów Europejskiego Towarzystwa ds. Piersi (EUSOMA, z ang. *European Society of Mastology*) i Europejskiej Organizacji do Badań i Leczenia Raka (EORTC z ang.: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) ustalono konsensus dotyczący kompleksowego leczenia RP [45]. Według wytycznych diagnostyka i leczenie RP powinny odbywać się w wysokospecjalistycznych i wielodyscyplinarnych Centrach Diagnostyki i Leczenia RP (BCU z ang. *Breast Cancer Unit*), obejmujących swoim zasięgiem populację rzędu 250 000 [45]. Podkreślono, iż niezbędnym elementem funkcjonowania ośrodków jest kontrola jakości wykonywanych procedur. Celem osiągnięcia jak najlepszych wyników leczenia sformułowano uniwersalne kryteria funkcjonowania BCU [46].

Leczenie chirurgiczne nowotworów ulega stałej ewolucji. W przeszłości standardem postępowania chirurgicznego w przypadku rozpoznania RP było wykonanie radykalnej amputacji piersi. Wieloletnie randomizowane badania kliniczne potwierdziły, iż leczenie oszczędzające pierś (BCT z ang.: *Breast Conserving Therapy*) oraz metoda biopsji węzła wartownika (SLND z ang.: *Sentinel Node Dissection*) są bezpiecznymi metodami leczenia RP [47 – 58]. Obecnie standardem leczenia miejscowo zaawansowanego RP jest leczenie oszczędzające. Natomiast w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do leczenia oszczędzającego chorym zakwalifikowanym do amputacji coraz częściej proponuje się rekonstrukcję zarówno w systemie zabiegu jednoczasowego (IBR z ang. *Immediate Breast Reconstruction*) jak i odroczonego (DBR z ang. *Delayed Breast Reconstruction*).

W większości przypadków chorzy na RP wymagają skojarzenia leczenia chirurgicznego wraz z hormono, radio i/lub chemioterapią zarówno przed i/lub po operacji. Wybór odpowiedniej metody leczenia, czy też kombinacji metod zależy od typu histologicznego nowotworu, chorób towarzyszących, wieku chorego oraz prognostycznych i predykcyjnych czynników: przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, wielkości guza, stopnia histologicznej złośliwości (G, z ang.: *Grading*), obecność receptorów estrogenowych (ER, z ang.: *Estrogen Receptor*) i progesteronowych (PR, z ang.: *Progesterone Receptor*), nadekspresji receptora HER2, wskaźnika proliferacji Ki - 67.

Przyszłość leczenia RP upatruje się w terapii celowanej, szeroko-pojętej biotechnologii genów zakładającej ingerencję w procesy molekularne i biochemiczne na etapie komórkowym.

1.5.1 Leczenie chirurgiczne postaci *in situ* RP

Do postaci *in situ* RP (stadium 0 według skali TNM) zaliczamy: DCIS i raka nieinwazyjnego zrazikowego (LCIS, z ang.: *Lobular Carcinoma In Situ*). Celem leczenia jest miejscowe wyleczenie oraz zapobieganie powstania raka inwazyjnego. W przypadku wykrycia komponentu raka inwazyjnego i/lub mikroinwazyjnego postępowanie jest takie samo jak w postaci inwazyjnych RP.

LCIS jest zmianą przednowotworową charakteryzującą się zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka inwazyjnego. Aktualnie brakuje jednoznacznych wyników dotyczących postępowania w przypadku rozpoznania LCIS na podstawie materiału pobranego za pomocą biopsji grubo-igłowej [59 – 62]. NCCN zaleca usunięcie chirurgiczne zmiany celem wykluczenia inwazyjnego charakteru lub DCIS, aczkolwiek w wielu ośrodkach zalecana jest jedynie ścisła obserwacja [17].

DCIS przed rozpoczęciem MBCS był rzadko rozpoznawany (5%). W krajach, gdzie MBCS trwają od wielu lat DCIS rozpoznawany jest w 20 – 30% przypadków [63]. Postępowaniem z wyboru w przypadku rozpoznania DCIS jest leczenie chirurgiczne w większości przypadków skojarzone z radioterapią [64 – 66]. Decyzja o rozległości operacji oraz dodatkowej radioterapii zależy od kryteriów opisanych w indeksie Van Nuys (VNPI, z ang. *Van Nuys Prognostic Index*) [67] (tabela 1.).

Tabela 1. Algorytm postępowania w postaci DCIS według Indeksu Van Nuys (Van Nuys Prognostic Index).

KRYTERIA	LICZBA PUNKTÓW		
	1	2	3
STOPIEŃ ZŁOŚLIWOŚCI/ MARTWICA	G1/G2 BEZ MARTWICY	G1/G2 MARTWICA	G3 Z/BEZ MARTWICY
MARGINESY WYCIĘCIA (mm)	10	1 – 9	< 1
WIELKOŚĆ GUZA (mm)	< 15	15 – 40	> 41
WIEK	> 60	40 – 60	< 40

Suma punktów:

- 1 – 3 wycięcie miejscowe
- 4 – 10 wycięcie miejscowe plus radioterapia
- 10 amputacja prosta z lub bez rekonstrukcji oraz biopsja węzła wartowniczego

Dodatkowo amputację prostą wykonuje się w przypadku: braku zgody chorej na leczenie oszczędzające, rozpoznania zmian wieloogniskowych obejmujących różne kwadranty piersi, w przeszłości narażenie na promieniowanie jonizujące, oczekiwany niezadawalający efekt kosmetyczny [17]. Amputację prostą piersi w porównaniu do wycięcia miejscowego skojarzonego z radioterapią charakteryzuje występowanie znacznie mniejszego odsetka wznów miejscowych, ale porównywalny odsetek przeżyć 5-letnich [68]. Prospektywne randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone przez EORTC wykazało, iż zastosowanie radioterapii po miejscowym leczeniu DCIS z wolnym od nowotworu

marginesem chirurgicznym przekłada się na wystąpienie znacznie mniejszego odsetka wznów miejscowych bez wpływu na 5-letnie przeżycie. Jednakże u młodych kobiet oraz w przypadku dodatniego marginesu chirurgicznego wycięcie miejscowe skojarzone z radioterapią wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych, aniżeli w przypadku amputacji prostej [67].

W dużych retrospektywnych badaniach stwierdzono, iż większe znaczenie co do wystąpienia wznowy miejscowej ma szerokość wycięcia wolnego od nowotworu marginesu, aniżeli zastosowanie radioterapii [68, 69]. Dyskusja dotycząca szerokości marginesów trwa – brakuje konsensusu [68 – 71]. Powszechnie uważa się, że margines 10mm jest wystarczający, aczkolwiek część autorów akceptuje szerokość wynoszącą 2mm [68 – 71].

Przerzuty do węzłów chłonnych u chorych na DCIS występują rzadko (1 – 5%) [72]. Nie zaleca się usunięcia węzłów chłonnych dołu pachowego (ALND z ang.: *Axillary Lymph Node Dissection*). Metoda SLND nie jest rutynowym postępowaniem, ale należy indywidualnie rozważyć jej wykonanie, gdy chory kwalifikuje się do mastektomii prostej lub mastektomii z rekonstrukcją gruczołu piersiowego [47, 73 - 76].

1.5.2 Leczenie chirurgiczne RP

Leczenie chirurgiczne RP obejmuje swym zakresem gruczoł oraz regionalne węzły chłonne dołu pachowego. Wyróżniamy zasadniczo trzy metody chirurgicznego leczenia RP w stadium I i II: 1 - leczenie oszczędzające gruczoł polegające na usunięciu guza z marginesem zdrowego gruczołu z ALND (w przypadku wskazań stosuje się SLND) skojarzone z radioterapią (BCT z ang.: *Breast Conserving Therapy*). Dodatkowo warto podkreślić, iż w krajach z ośrodkami spełniającymi kryteria BCU oprócz klasycznego BCT wykonywany jest BCT onkoplastyczny (u chorych z guzami większymi niż 4 cm, u których grozi nie zadowalający efekt kosmetyczny, wymagających szerokich marginesów chirurgicznych stosuje się elementy chirurgii plastycznej). 2 - radykalna amputacja polegająca na amputacji gruczołu piersiowego z ALND, 3 – amputacja gruczołu piersiowego z zaoszczędzeniem skóry nad guzem (SSM, z ang.: *Skin Sparing Mastectomy*) bądź skóry i kompleksu brodawkowo – otoczkowego (NSSM, z ang.: *Nipple and Skin Sparing Mastectomy*) z jednoczasową

rekonstrukcją z tkanek własnych lub ekspanderoprotezy z ALND (w przypadku wskazań stosując się SLND). Randomizowane badania kliniczne trwające ponad 20 lat wykazały brak istotnie statystycznych różnic w 5-letnim przeżyciu oraz liczbie wznów miejscowych pomiędzy BCT a radykalną amputacją [55 – 58]. W przypadku usunięcia guza z zaoszczędzeniem gruczołu piersiowego, nie zastosowanie radioterapii skutkuje istotnie statystycznym wzrostem liczby wznów miejscowych i spadkiem 5-letnich przeżyć [55 – 58]. W badaniu grupy EORTC stwierdzono znamienne większy odsetek wznów miejscowej ($p=0.0097$) u chorych po BCT w porównaniu do grupy, u której zastosowano zmodyfikowaną radykalną mastektomię w okresie 10 lat od leczenia chirurgicznego [77].

Pomimo braku różnic co do przeżycia amputacja gruczołu piersiowego wpływa znacząco negatywnie na jakość życia chorych (dotyczącą psychiki, seksualności, własnej samooceny) [78, 79]. Najważniejsze światowe stowarzyszenia (Clinical Practice Guidelines, National Comprehensive Cancer Network, Die Deutsche Krebsgesellschaft, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care, Scottish Intercollegiate Guidelines Network) zalecają w stadium I i II RP stosowanie BCT [80]. W Wielkiej Brytanii i USA wykonuje się około 75% BCT w Polsce brakuje wiarygodnych danych [81, 82].

Należy jednak zaznaczyć, że nie w każdym przypadku możemy wykonać BCT. Morrow stwierdził u 22% chorych na RP występowanie przeciwwskazań do BCT [83]. Do przeciwwskazań bezwzględnych zaliczamy: zmiana wielośrodkowa (w dwóch różnych kwadrantach piersi), w przeszłości narażenie na promieniowanie jonizujące, dodatni margines chirurgiczny (obecny nowotwór w linii cięcia chirurgicznego), brak zgody chorego. Przeciwwskazania względne: systemowa kolagenoza, ciąża, oczekiwany niezadawalający efekt kosmetyczny, guz większy niż 5cm [17].

1.5.3 Biopsja węzła wartownika

Patomorfologiczna ocena regionalnych węzłów chłonnych jest podstawowym czynnikiem prognostycznym leczenia RP w stadium I, II, IIIA. Dotychczas postępowaniem z wyboru było ALND w zakresie I, II ewentualnie III piętra pachy. Jeśli stwierdza się podejrzanę węzły chłonne w obszarze II piętra rutynowo należy usunąć III piętro pachy. Obecnie w

związku z wynikami wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych w stadium I i II według AJCC rutynowo zaleca się stosowanie SLND [47 – 54]. Metoda SLND zakłada identyfikację i usunięcie pierwszego węzła chłonnego na drodze spływu chłonki z okolicy guza. Udowodniono, iż zastosowanie SLND w porównaniu do ALND przekłada się na mniejsze: dolegliwości bólowe, obrzęk limfatyczny oraz utratę czucia [49, 50, 54]. Ponadto, brak jest istotnie statycznych różnic, co do skuteczności wykrywania przerzutów do pachowych węzłów chłonnych [47 – 54].

Do niedawna zalecanym postępowaniem w przypadku stwierdzenia przerzutów w węźle wartowniku było wykonanie ALND, natomiast w przypadku braku przerzutów zalecano obserwację. W randomizowanym badaniu NSABP B-32 udowodniono, iż takie postępowanie nie ma wpływu na 5-letnie przeżycie [48]. Aczkolwiek kobiety, u których nie zastosowano ALND lub radioterapię okolicy węzłów chłonnych pachowych są bardziej narażone na wystąpienie wznowy miejscowej [84]. Możliwość innego postępowania w przypadku rozpoznania przerzutów w węźle wartowniku udowodniono w randomizowanym badaniu przeprowadzonym przez Amerykański Zespół d/s. Chirurgii Onkologicznej (ACSOG z ang. *American College of Surgeons Oncology Group*). W powyższym badaniu zidentyfikowano grupę chorych, u których mimo stwierdzonych przerzutów w węźle wartowniczym nie potrzeba wykonywać ALND – nie stwierdzono znamienne statycznych różnic odnoszących się do przeżycia i wznowy miejscowej. Dotyczy to kobiet: starszych niż 18 lat, u których zastosowano BCT bez chemioterapii neoadjuwantowej, z guzem mniejszym niż 2 cm, w przypadku gdy stwierdzono przerzuty w mniej niż 3 węzłach chłonnych [85, 86].

Według światowych zaleceń obowiązujące przeciwwskazania do zastosowania SLND to: brak doświadczenia ośrodka leczniczego odnośnie zastosowania metody SLND, potwierdzone za pomocą biopsji przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych [17].

1.5.6 Amputacja z rekonstrukcją gruczołu piersiowego

Podskórna amputacja piersi z rekonstrukcją istotnie poprawia jakość życia kobiet [78, 79, 87 – 89]. Stwierdzono brak różnic co do 5-letniego przeżycia oraz liczby wznów miejscowych w porównaniu do tradycyjnych metod leczenia RP [90, 91]. Istnieje kilka metod rekonstrukcji

gruczołu: za pomocą implantu, przy użyciu tkanek własnych (technika TRAM – z ang. *Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flap*, LDF – z ang. *Latissimus Flap*), lub obu metod jednocześnie. W niektórych przypadkach można zaoszczędzić kompleks brodawka – otoczka (NSSM) brakuje jednak randomizowanych badań klinicznych określających jasne kryteria włączenia chorych oraz potwierdzających bezpieczeństwo metody (liczba wznów miejscowych) [17]. Operację rekonstrukcyjną możemy przeprowadzić jednocześnie z amputacją (IBR) lub w odroczonym terminie po amputacji piersi (DBR). W badaniach Kronovitza i Trana stwierdzono większe ryzyko deformacji materiału rekonstrukcyjnego w przypadku zastosowania radioterapii po IBR [92, 93]. Istnieją jednak badania, które zaprzeczają takiemu ryzyku [94]. Należy zaznaczyć, iż leczenie rekonstrukcyjne nie powinno wydłużać czasu rozpoczęcia leczenia adjuwantowego.

1.6 Wybrane czynniki prognostyczne i predykcyjne

Do oceny czynników prognostycznych i predykcyjnych w RP wykorzystujemy: ocenę kliniczną, badania radiologiczne, cytologiczne, histopatologiczne, immunohistochemiczne i molekularne. Podstawowe czynniki prognostyczne: wielkość guza, stopień histologicznej złośliwości, obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych, wiek pacjentki, obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych, nadekspresja receptora HER2, wskaźnik proliferacji Ki – 67 oraz predykcyjne: ekspresja receptorów ER i PR i receptora HER2 pozwalają na ustalenie zarówno optymalnego planu leczenia jak i są przydatne w ocenie przebiegu oraz rokowania chorych na RP [95 – 131].

1.6.1 Wielkość guza

Wielkość guza jest istotnym czynnikiem prognostycznym RP [95 – 102]. Stwierdzono silną korelację odnośnie wielkości guza a prawdopodobieństwem wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych i dalszym rokowaniem [97]. W przypadku braku przerzutów do węzłów chłonnych pachowych wielkość guza jest najistotniejszym czynnikiem określającym ryzyko nawrotu choroby [103]. Rosen i Groshen ocenili ponad 700 chorych z RP bez przerzutów do

węzłów chłonnych z ponad 20 letnim okresem kontrolnym stwierdzając prawdopodobieństwo przeżycia 10 i 20 lat bez nawrotu choroby w przypadku guzów mniejszych lub równych 10mm odpowiednio na 91% i 87%, a w przypadku guzów większych niż 1 cm odpowiednio: 73% i 68% [99].

1.6.2 Przerzuty do pachowych węzłów chłonnych

Przerzuty do węzłów chłonnych pachowych potwierdzone w badaniu mikroskopowym (pN) to najistotniejszy czynnik rokowniczym RP [96, 97, 102, 104, 105]. Chorzy z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych charakteryzuje od 4 do 8-krotnie wyższa śmiertelność [102, 104]. Liczba przerzutowych węzłów chłonnych koreluje z przeżyciem [104]. Według Michelsona każdy dodatkowy przerzut do pachowego węzła chłonnego zwiększa ryzyko zgonu o 6% [105]. 10 – letnie prawdopodobieństwo przeżycie bez objawów choroby: w przypadku braku przerzutów do pachowych węzłów chłonnych wynosi 70 - 80%, z przerzutami do nie więcej niż 3 węzłów chłonnych wynosi około 50%, a gdy zajętych zostanie więcej niż 3 węzły chłonne spada do 30% [106]. Według wytycznych z St. Gallen z 2005 roku chore z co najmniej 4 przerzutami do pachowych węzłów chłonnych powinny być zaliczane do grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby i zwykle są kwalifikowane do uzupełniającej radioterapii [107, 108]. W przypadku, gdy przerzuty stwierdzi się w 1 do 3 pachowych węzłów chłonnych to stopień ryzyka zależy od dodatkowych czynników rokowniczych (ekspresja HER2, Ki-67, naciekanie naczyń) [107, 108].

1.6.3 Stopień histologicznej złośliwości

Stopień złośliwości histologicznej obok przerzutów do pachowych węzłów chłonnych i wielkości guza jest istotnym czynnikiem prognostycznym [109 - 112]. W piśmiennictwie znaczenie stopnia złośliwości histologicznej jako czynnika prognostycznego opisywane jest na równi z przerzutami do węzłów chłonnych, a wyższe niż wielkość guza [113 - 115]. Według zaleceń WHO, AJCC, EU w praktyce klinicznej stosuje się zmodyfikowaną skalę Nottingham według Richardsona – Blooma, która ocenia 3 morfologiczne cechy tkanki nowotworowej: zdolność do tworzenia cewek, polimorfizm jądrowy oraz indeks mitotyczny [109]. Stopień

złośliwości histologicznej koreluje z czasem przeżycia, a u chorych z niezaawansowanym RP (z ekspresją receptora ER i z cechą N0 lub N1) pozwala zidentyfikować grupę, u której zastosowanie chemioterapii adjuwantowej przynosi mniej korzyści [112]. Zgodnie z zaleceniami z St. Gallen nowotwory w stopniu złośliwości histologicznej G2 i G3 zaliczane są do pośredniego ryzyka nawrotu choroby [107, 108]. W klasyfikacji stopnia zaawansowania klinicznego według AJCC stopień złośliwości histologicznej nie jest uwzględniony, aczkolwiek zaleca się jego ocenę [116]. W badaniu obejmującym ponad 22 tys. przypadki RP Hensonn stwierdził, że chorych z stopniem złośliwości histologicznej G1 oraz w stopniu II zaawansowania klinicznego według AJCC charakteryzuje taki sam odsetek 5-letnich przeżyć jak u chorych z wynikiem G3 w stopniu III [110].

1.6.4 Receptor estrogenowy i progesteronowy

Ekspresja receptorów ER i PR ma znaczenie prognostyczne i predykcyjne i jest rutynowo oznaczana w trakcie diagnostyki histopatologicznej [117 – 121]. Nowotwory z ekspresją receptorów charakteryzują się korzystniejszym rokowaniem [117 – 121]. Brak ekspresji receptorów związane jest ze zwiększonym ryzykiem przerzutów [117 – 121]. Stwierdzono ścisłe powiązanie pomiędzy ekspresją receptorów, a odpowiedzią na hormonoterapię (im wyższa ekspresja tym większe prawdopodobieństwo odpowiedzi) [121 – 126]. Celem oznaczenia stanu receptorów szeroko stosowana jest skala Allreda, w której oceniany jest odsetek wybarwionych jąder komórkowych oraz intensywność ich wybarwienia [127]. American Society of Clinical Oncology i The College of American Pathologist zalecają uznać dodatnią ekspresję receptora ER już przy wartości wynoszącej 1% [128]. Z klinicznej perspektywy uważa się jednak za bezpieczne zastosowanie hormonoterapii i chemioterapii u chorych z ekspresją większą niż 10% [80].

1.6.5 Receptor HER2

Receptor HER2 jest kodowany przez protoonkogen *ERBB-2*, który odpowiada za: regulację, proliferację, apoptozę, różnicowanie i przekazywanie informacji między

komórkami. W przypadku mutacji genu *ERBB2* dochodzi do nadekspresji receptora HER2. Aktywacja receptora HER2 pobudza: proliferację, angiogenezę, migrację oraz hamuje apoptozę, a w konsekwencji wzmacnia rozwój nowotworu. Nadekspresję receptora HER2 stwierdza się u około 20 – 30% chorych na RP [129]. Chorzy z nadekspresją receptora HER2 charakteryzują się gorszym rokowaniem [129 – 131], a dodatkowo zwiększonym ryzykiem wystąpienia przerzutów do węzłów chłonnych pachowych, wysokim stopniem złośliwości histologicznej i brakiem receptorów ER [133]. W badaniu opublikowanym przez Slamon stwierdzono u chorych z amplifikacją genu *ERBB-2*, krótszy czas do nawrotu choroby, a u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych krótsze przeżycie [129]. Receptor HER2 jako czynnik predykcyjny ściśle koreluje z odpowiedzią na leczenie przeciwciałem monoklonalnym – trastuzumabem [133]. Według zaleceń z St. Gallen nadekspresja receptora HER2 kwalifikuje chorych do grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby i leczenia systemowego z udziałem trastuzumabu [107, 108].

1.6.6 Stopień zaawansowania klinicznego według AJCC

W 1959 roku powołano Wspólny Amerykański Komitet d/s. Raka (AJCC, z ang.: *The American Joint Committee on Cancer*) celem opracowania jednolitych systemów klasyfikacji chorób nowotworowych, od których zależałby wybór metod leczenia i rokowanie. AJCC oraz International Union Against Cancer opublikowali klasyfikację TNM, która opisuje kluczowe czynniki prognostyczne: wielkość guza (T, z ang.: *tumor*), przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (N, z ang.: *nodes*) i przerzuty odległe (M, z ang.: *metastases*) [116]. Klasyfikacja TNM pozwala na ustalenie stopnia zaawansowania klinicznego wybranego nowotworu. Ostatnią modyfikację (TNM 7) przeprowadzono w latach 2007 – 2008 [116]. W badaniu Gloeckler-Ries i współautorów przeanalizowano ponad 302 tys. przypadki RP w latach 1988 - 2001 korzystając z danych epidemiologicznych z USA - Nadzoru Medycznego, Epidemiologii i Wyników Odległych (SEER, z ang.: *Surveillance, Epidemiology and End Results*) pod kątem przeżycia stwierdzając, iż chorzy w stopniu I charakteryzują się 100% odsetkiem przeżyć 5-letnich, w stopniu II – 85%, III – 58%, IV – 19% [134] (tabela.2).

Tabela 2. Stopień zaawansowania klinicznego według AJCC.

STADIUM	T	N	M
0	TIS	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	Nmi	M0
	T1	Nmi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T0-4	N3	M0
IV	T0-4	N0-N3	M1

1.7 Molekularny podtyp raka piersi

RP nie jest jednolitym schorzeniem z biologicznego punktu widzenia. Charakteryzuje się różnym przebiegiem naturalnym, rokowaniem i odpowiedzią na leczenie. Stwierdzono, iż komórki raka piersi wywodzą się z dwóch typów nabłonka (luminalnego i podstawnego) o odmiennym profilu immunohistochemicznym. Perou opublikował w czasopiśmie Nature kluczowe badanie, w którym używając techniki mikromacierzy DNA opisał cztery portrety molekularne RP: 1) ER-dodatni (przypominający nabłonek luminalny), 2) przypominający nabłonek podstawny, 3) HER2-dodatni i 4) przypominający tkankę prawidłowego gruczołu piersiowego [135]. W związku z poziomem komplikacji, wymaganym sprzętem i kosztami przy użyciu mikromacierzy DNA w praktyce klinicznej molekularny podtyp RP klasyfikuje się na podstawie rutynowo oznaczanych immunohistochemicznie czynników prognostycznych i predykcyjnych (ER, PR, HER2). Według zaleceń z St. Gallen dodatkowo powinien być oznaczony wskaźnik proliferacji (Ki-67) celem rozróżnienia podtypu luminalnego A i B1 [136]. Wyróżnia się następujące podtypy molekularne RP: 1) Luminalny A – dodatnie receptory ER, PR, Ki-67 <14%, 2) Luminalny B1 – dodatnie receptory ER, PR, Ki-67 >14%, 3) Luminalny B2 – dodatnie receptory ER, PR, nadekspresja receptora HER2, Ki-67 każde 4) ERBB2 dodatni – brak obecności receptorów ER, PR, nadekspresja receptora HER2, 5) Potrójnie ujemny – brak obecności receptorów ER, PR i HER2 (z grupy potrójnie ujemnego RP wyodrębnia się podtyp bazalny/podstawny z ekspresją CK5/6 i/lub EGFR) [136]. Wyżej wymienione molekularne podtypy RP różnią się rokowaniem i odpowiedzią na leczenie systemowe. Podtyp potrójnie ujemny i ERBB2 dodatni charakteryzuje gorsze rokowanie. Najlepiej rokuje podtyp luminalny A [108, 137 – 140].

Cele pracy

1. Ocena profilu klinicznego chorych na RP biorących udział w PWRP na terenie woj. pomorskiego.
2. Ocena wpływu wykonywanych badań przesiewowych na zakres i rodzaj leczenia chirurgicznego chorych na RP na terenie woj. pomorskiego.

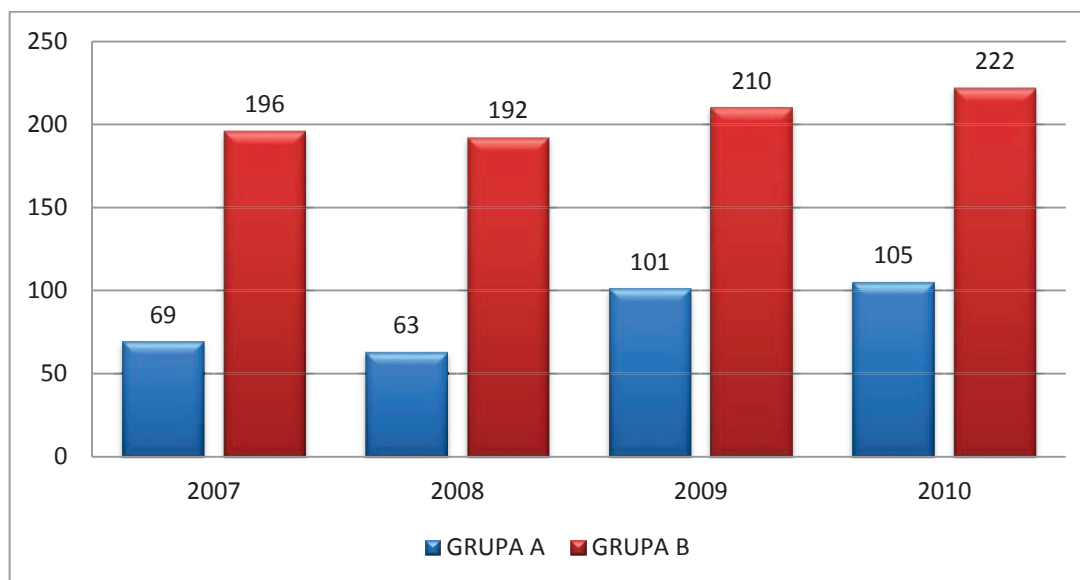
3. Materiał i metody

3.1 Materiał

Praca ma charakter badania retrospektywnego, nierandomizowanego. Materiał obejmuje grupę 1158 chorych na RP leczonych w Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (KCHO) od 01.01.2007 do 31.12.2010. Chorych podzielono na dwie grupy: grupa A – chorzy uczestniczący w PWRP (n=338, 29,1%), grupa B – chorzy nie uczestniczący w PWRP (n=820, 70,8%). Materiał kliniczny uzyskano z historii chorób KCHO. Ponadto, szereg informacji klinicznych uzyskano z Systemu Informatycznego Monitorowania Profilaktyki (SIMP) z Centralnych Systemów Informatycznych. Wgląd do SIMP otrzymano za zgodą kierownika Wojewódzkiego Ośrodka Koordynującego (prof. dr hab. Janusz Jaśkiewicz kierownik w latach 2007 - 2010, dr n.med. Piotr Popowski od 2010). Informacje dotyczące amplifikacji receptora HER2 uzyskano za zgodą kierownika Zakładu Biologii Molekularnej i Genetyki GUMed (prof. dr hab. Janusz Limon) z bazy danych Centrum Genetyki Klinicznej. Dodatkowo informacje epidemiologiczne uzyskano z Krajowej Bazy Nowotworów z Zakładu Epidemiologii i Prewencji Centrum Onkologii w Warszawie. Na prowadzenie badań w ramach przewodu doktorskiego uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym (nr zgody: NKEBN/10/2011, wydana na posiedzeniu z dnia 27.01.2011).

W materiale znajdowały się chore z rozpoznaniem RP naciekającego oraz różne postacie RP *in situ*. Wiek chorych był w granicach od 24 do 91 lat, średnia wieku wynosiła 58 lat. W 2007 roku w KCHO leczono 265 chorych na RP, w tym 69 (26,0%) uczestniczących w PWRP. W 2008 roku w KCHO leczono 255 chorych na RP, w tym 63 (24,7%) uczestniczących w PWRP. W 2009 roku w KCHO leczono 311 chorych na RP, w tym 101 (32,4%) uczestniczących w PWRP. W 2010 roku w KCHO leczono 327 chorych na RP w tym 105 (32,1%) uczestniczących w PWRP (wykres 5.).

Wykres 5. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO w latach 2007 – 2010 z podziałem na chorych uczestniczących (gr. A) i nie biorących udział (gr. B) w PWRP.



W tabeli 3. przedstawiono zestawienie chorych leczonych w KCHO (lata 2007 - 2010) z podziałem na grupy wiekowe z uwzględnieniem chorych uczestniczących w PWRP. Chore uczestniczące w badaniach przesiewowych obserwujemy jedynie w przedziale wiekowym 50 – 69 lat. Pomiędzy 50 a 59 rż. leczono 185 (54,7%) chorych uczestniczących w PWRP. Pomiędzy 60 a 69 rż. leczono 153 (45,2%) chorych uczestniczących w PWRP (tabela 3.).

Tabela 3. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO (lata 2007 - 2010) z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od wieku.

Kategorie chorych	WIEK							Σ
	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	60 – 69	70 – 79	>80	
Grupa A				185 (54,7)	153 (45,2)			338 (29,1)
Grupa B	9 (1,1)	54 (6,5)	179 (21,8)	241 (29,3)	166 (20,2)	125 (15,2)	46 (5,6)	820 (70,8)
Σ	9 (0,7)	54 (4,6)	179 (15,5)	426 (36,7)	319 (27,4)	125 (10,8)	46 (3,9)	1158

(%)

Od 01.01.2007 do 31.12.2010 w województwie pomorskim rozpoznano 3630 chorych na RP, w tym 1042 (28,7%) uczestniczących w PWRP (WP A). W 2007 roku rozpoznano 831 chorych na RP, w tym 249 (29,9%) uczestniczących w PWRP. W 2008 roku rozpoznano 781 chorych na RP, w tym 190 (24,3%) uczestniczących w PWRP. W 2009 roku rozpoznano 955 chorych na RP, w tym 265 (27,7%) uczestniczących w PWRP. W 2010 roku rozpoznano 1063 chorych na RP, w tym 338 (31,7%) uczestniczących w PWRP (tabela 4.).

Tabela 4. Zestawienie kobiet chorych na RP rozpoznanych w województwie pomorskim w latach 2007 – 2010 z podziałem na chorych uczestniczących (WP A) i nie biorących udział (WP B) w PWRP w zależności od wieku.

	2007	2008	2009	2010	Σ
WP A	249 (29,9)	190 (24,3)	265 (27,7)	338 (31,7)	1042 (28,7)
WP B	582 (70,1)	591 (75,7)	690 (72,3)	725 (68,3)	2588 (71,3)
Σ	831 (22,8)	781 (21,5)	955 (26,3)	1063 (29,2)	3630

(%)

Tabela 5. przedstawia zestawienie chorych z RP zdiagnozowanych w województwie pomorskim (lata 2007 – 2010) z podziałem na grupy wiekowe z uwzględnieniem chorych uczestniczących w PWRP. Pomiędzy 50 a 59 rż. rozpoznano 549 (52,7%) chorych uczestniczących w PWRP. Pomiędzy 55 a 59 rż rozpoznano 493 (47,2%) chorych uczestniczących w PWRP [tabela 5.].

Tabela 5. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO (lata 2007 - 2010)) z podziałem na WP A i WP B w zależności od wieku.

Kategorie chorych	WIEK							Σ
	20 - 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 - 69	70 – 79	> 80	
WP A				549 (52,7)	493 (47,2)			1042 (28,7)
WP B	25 (0,9)	155 (5,9)	533 (20,5)	1144 (44,2)	915 (35,5)	567 (21,9)	291 (11,2)	2588 (71,3)
Σ	25 (0,6)	155 (4,2)	533 (14,6)	1693 (46,6)	1408 (38,7)	576 (15,8)	291 (8,0)	3630

(%)

3.2 Metody

3.2.1 Populacyjny Program Wczesnego Wykrywania Raka Piersi

W styczniu 2007 roku Minister Zdrowia powołał ogólnopolski, ujednolicony Populacyjny Program Wczesnego Wykrywania Raka Piersi (PWRP). Program przeznaczono dla zdrowych kobiet bez objawów choroby w wieku od 50 do 69 lat, które przez ostatnie dwa lata nie miały wykonywanej mammografii. Utworzono 16 Wojewódzkich Ośrodków Koordynujących (WOK) z główną siedzibą w Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie. We wrześniu 2006 roku na obszarze województwa Pomorskiego rozpoczęto wstępny program PWRP, do którego przystąpiło 13 świadczeniodawców, wytypowanych i zakontraktowanych przez Pomorski Oddział Wojewódzki NFZ. W 2007 roku do systemu włączono kolejne 18 placówek, które w sposób bezpłatnie i bez limitowo w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego NFZ, co 2 lata miały wykonaną mammografię w populacji zdrowych kobiet. W ramach PWPR przyjęto zasadę skryningu czynnego. Polegała ona na wysyłaniu imiennych listownych zaproszeń przez oddziały NFZ do kobiet spełniających kryteria programu. Kryteria wykluczenia to wcześniej zdiagnozowane zmiany nowotworowe o charakterze złośliwym w piersi. PWRP składa się z dwóch etapów: etapu podstawowego i etapu diagnostyki pogłębionej. Etap podstawowy polegał na wykonaniu badania mammograficznego w dwóch projekcjach: skośnej oraz kranio – kaudalnej. Następnie zdjęcia mammograficzne oceniano według wystandaryzowanego schematu BIRADS (z ang.: *Breast Imaging-Reporting and Data System*) powołanego przez Amerykański Zespół d/s. Radiologii (z ang.: *American College of Radiology*) [141] (tabela 6.).

Tabela 6. Klasyfikacja BIRADS – 4 edycja.

KATEGORIE	OPIS	UWAGI
0	OCENA KOŃCOWA NIEKOMPLETNA	WYMAGA DODATKOWYCH BADAŃ OBRAZOWYCH
1	NORMA	BEZ ZMIAN, NIE WYMAGA DIAGNOSTYKI
2	ZMIANA ŁAGODNA	ZMIANY ŁAGODNE, NIE WYMAGAJĄ DIAGNOSTYKI
3	ZMIANA PRAWDOPODBNIE ŁAGODNA	RYZYZKO ZŁOŚLIWOŚCI <2%, ZALECEANA KONTROLA I DODATKOWE BADANIE OBRAZOWE
4	ZMIANA PODEJRZANA	RYZYZKO ZŁOŚLIWOŚCI OD 2 DO 95% KONIECZNA WERYFIKACJA MIKROSKOPOWA 4A – MAŁE PRAWODPODOBIEŃSTWO ZŁOŚLIWOŚCI 4B - ŚREDNIE PRAWODPODOBIEŃSTWO ZŁOŚLIWOŚCI 4C - DUŻE PRAWODPODOBIEŃSTWO ZŁOŚLIWOŚCI
5	ZMIANA NAJPRAWDOPODBNIEJ ZŁOŚLIWA	RYZYZKO ZŁOŚLIWOŚCI >95%, KONIECZNA WERYFIKACJA I LECZENIE
6	ZMIANA ZŁOŚLIWA ZWERYFIKOWANA BIOPSIĄ	ZWERYFIKOWOANA ZMIANA ZŁOŚLIWA, WYMAGA LECZENIA

Każde badanie mammograficzne było oceniane przez dwóch niezależnych radiologów, przeszkolonych zgodnie z ujednoliconymi zasadami prowadzenia PWRP. Pracownicy punktów wykonujących zdjęcia mammograficzne zostali odpowiednio przeszkoleni i zobowiązani do korzystania z Systemu Informatycznego Monitorowania Profilaktyki (SIMP), w którym informacje personalne oraz dane z wywiadu i badań mammograficznych były regularnie uaktualniane. Kobiety ze zmianami opisanymi w mammografii etapu podstawowego jako BIRADS 4 i BIRADS 5 zakwalifikowano do etapu diagnostyki pogłębionej obejmującej badanie lekarskie, mammografię, USG i biopsję cienko lub grubo-igłową. W przypadku rozpoznania RP chorych kwalifikowano do leczenia chirurgiczno-onkologicznego.

3.2.2 System Informatycznego Monitorowania Profilaktyki

W związku z wprowadzeniem populacyjnych programów RP i szyjki macicy w Polsce powołano Centralny Ośrodek Koordynujący Populacyjne Programy Wczesnego Wykrywania Raka Piersi oraz Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy (COK). Zadania COK to: analiza i ocena realizacji programów, współpraca z WOK i Krajowym Rejestrem Nowotworów, roczne sprawozdania PWRP, monitorowanie i ewaluacja programów w tym ocena ilościowa i jakościowa programów, współpraca z NFZ w zakresie realizacji programów.

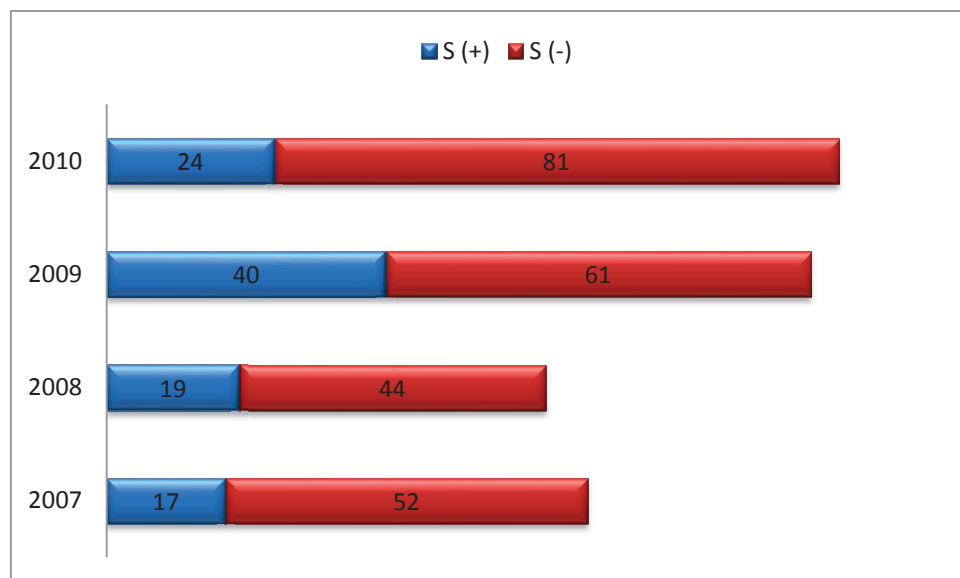
Celem spełnienia wyznaczonych zadań COK stworzył centralną bazę danych kobiet uczestniczących w programach – SIMP. System pozwala na wieloletnie, ciągłe monitorowanie losów pacjentek z wrytymi zmianami nowotworowymi oraz stanowi potencjalne narzędzie do poprawy zgłaszalności i zwiększenia świadomości kobiet w zakresie profilaktyki RP i szyjki macicy. W SIMP gromadzone się następujące informacje: liczba kobiet w populacji objętej programem, liczba kobiet, która zgłosiła się na badanie mammograficzne/cytologiczne w ramach programu, liczba kobiet z prawidłowym wynikiem badania mammograficznego, liczba kobiet, u których wykryto zmiany łagodne, liczba kobiet z podejrzeniem RP, liczba kobiet, u których rozpoznano RP, procent wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych, ankiety przeprowadzane w trakcie etapu podstawowego programu.

W ankietach znajdują się następujące dane: wiek, miejsce zamieszkania, czy wykonywane było samobadanie piersi, czy przeprowadzono badanie lekarskie na rok przed PWRP, wywiad rodzinny, czy występują objawy RP (ból, guz, wyciek z brodawki, zmiany na skórze, operacje piersi), czy przyjmowano hormonalną terapię zastępczą. Informacje gromadzone w SIMP są poufne, a o dostępie do bazy danych decyduje COK. Osoba korzystająca z zasobów SIMP dysponuje loginem i hasłem (zmienianym raz w miesiącu). Każdorazowe logowanie odnotowywane jest w centrali COK. Chorzy zakodowani są za pomocą nr. ewidencji PESEL.

3.2.3 PWRP w populacji kobiet z objawami choroby

Zgodnie z definicją badań przesiewowych oraz kryteriów włączenia do PWRP osoby z objawami RP nie powinny uczestniczyć w PWRP. Część chorych uczestniczących w PWRP zaznaczyło występowanie objawów w ankiecie w trakcie etapu podstawowego, a pomimo to nie zostali wykluczeni z PWRP i kierowano je do etapu diagnostyki pogłębionej. W związku z powyższym wyselekcjonowano i przeanalizowano wyniki dla grupy chorych z objawami (S+) i bez objawów (S-). Grupę objawową zdefiniowano jako tę, która zgłaszała guz w chwili badania. W 2007 roku leczono 69 chorych uczestniczących w PWRP z czego 17 (17,0%) z objawami. W 2008 roku leczono 63 chorych uczestniczących w PWRP z czego 19 (19,0%) z objawami. W 2009 roku leczono 101 chorych uczestniczących w PWRP z czego 40 (40%) z objawami. W 2010 roku leczono 105 chorych uczestniczących w PWRP z czego 24 (24%) z objawami. Sumarycznie od 2007 do 2010 zdiagnozowano 238 (70,4%) chorych bezobjawowych i 100 (29,5%) z objawami [wykres 6.].

Wykres 6. Rozkład chorych na RP uczestniczących w PWRP leczonych w KCHO w poszczególnych latach z podziałem na grupę (S+) i grupę (S-).



3.2.4. Leczenie chirurgiczne – kryteria kwalifikacji do operacji

Zakres leczenia chirurgicznego RP zależy od stopnia zaawansowania chorej (tabela 2.), typu histologicznego guza, stopnia złośliwości guza według Richardsona – Blooma, chorób towarzyszących, wieku chorego. Do leczenia chirurgicznego kwalifikują się chorzy z rakiem przedinwazyjnym i inwazyjnym o wczesnym stopniu zaawansowania tj. 0, I, II.

Decyzja o wyborze metody i zakresu leczenia w KCHO od 2010 roku była podejmowana w oparciu o konsultację zespołu obejmującego: chirurga onkologicznego, radiologa, onkologa, radioterapeutę i chirurga rekonstrukcyjnego z czynnym udziałem i w towarzystwie chorej. Przed rokiem 2010 decyzję o wyborze metody podejmował specjalista chirurgii onkologicznej przyjmujący chorą do Kliniki.

Segmentektomia – polega na wycięciu fragmentu piersi z guzem z makroskopowym marginesem zdrowych tkanek, który wynosi zwykle ok. 1cm. Przy braku wyczuwalnego guza wykonywano znakowanie (z ang.: *mapping*) polegające na założeniu „kotwiczki” w miejsce podejrzanej zmiany przed zabiegiem operacyjnym. Celem potwierdzenia wycięcia zmiany wykonuje się śródoperacyjną mammografię wyciętego fragmentu gruczołu. Do segmentektomii kwalifikowano chorych z nierozsianym DCIS lub innym nowotworem łagodnym.

BCT – polega na wycięciu fragmentu piersi z guzem. Makroskopowy margines zdrowych tkanek wynosi zwykle ok. 1cm. Przy braku wyczuwalnego guza wykonywano znakowanie za pomocą „kotwiczki” podobnie jak opisano powyżej. W loży po usuniętym guzie zakładano metalowe klipsy celem zaplanowania radioterapii pooperacyjnej. W loży po guzie pozostawiano dren Redona, a następnie rekonstruowano gruczoł piersiowy sposobem mobilizacji, przesuwania i/lub rotacji pozostałego gruczołu. Z osobnego cięcia w dole pachowym usuwano węzły chłonne piętra I, II, a przypadku powiększonych klinicznie węzłów chłonnych usuwano dodatkowo węzły III piętra. W przypadku wskazań stosowano SLND (metodę izotopową oraz barwnikową). Na około 2 godziny przed operacją podawano nośnik z izotopem promieniotwórczym (przygotowywany w zakładzie medycyny nuklearnej) oraz błękit metylenowy w okolicy z nad guza i/lub około brodawkowo. W trakcie operacji węzeł wartowniczy identyfikowano za pomocą detektora (gammakamery). W loży po usuniętych węzłach chłonnych pozostawiano dren Redona wyprowadzany z osobnego cięcia na skórze. Do operacji BCT kwalifikowano chore z rozpoznaniem: nierozsiany DCIS, nierozsiany rak inwazyjny w stadium I, II, chorych z oczekiwanym korzystnym rezultatem kosmetycznym. U chorych z guzami większymi niż 4 cm, u których przewidziano mało zadawalający efekt kosmetyczny, wymagających wycięcia szerokich marginesów chirurgicznych – wykonywano BCT onkoplastyczny, gdzie oprócz wyżej wymienionych metod rekonstrukcji stosowano również symetryzację (mastopeksje) drugiej piersi.

Zmodyfikowana radykalna amputacja – polega na radykalnym usunięciu gruczołu piersiowego wraz z wrzecionem skórnym obejmującym kompleks brodawka-otoczek. Gruczoł piersiowy usuwano wraz z powięzią mięśnia piersiowego większego. Węzły chłonne pachowe piętra I-II usuwano w jednym kompleksie z gruczołem piersiowym, a w przypadku klinicznie powiększonych węzłów chłonnych dodatkowo piętra III. W loży pozostawiano jeden lub dwa dreny Redona wyprowadzane z osobnych cięć na skórze. Do radykalnej amputacji piersi kwalifikowano chorych z rakiem inwazyjnym w stadium I i II, u których nie można było wykonać operacji oszczędzającej z następujących przyczyn: wcześniejszej ekspozycji na promienie jonizujące, kosmetycznych, przeciwwskazań do radioterapii, wieloogniskowego nowotworu, decyzji chorej, u chorych w podeszłym wieku.

SSM/NSSM IBR – jest to zabieg polegający na podskórnym usunięciu gruczołu piersiowego i maksymalnym zaoszczędzeniu skóry. W przypadku NSSM dodatkowo zaoszczędzamy skórę

okolicy brodawki i otoczki sutkowej. Rekonstrukcję piersi wykonywano poprzez wszczepienie implantu lub ekspandera (w zależności od warunków anatomicznych) pod mięśniem piersiowym większym po jego uprzednim przecięciu. Ekspander dopełniano solą fizjologiczną. Dren Redona pozostawiano w łoży pod mięśniem i nad mięśniem. Z osobnego cięcia w dole pachowym wykonywano ALND lub SLND w zależności od wskazań. Przyjęto zasadę, że łoża po usuniętych węzłach chłonnych pachowych nie powinna komunikować się z łożą po usuniętym gruczole. W łoży po usuniętych węzłach chłonnych pachowych pozostawiano niezależny dren Redona. Do SSM IBR kwalifikowano chore z rozpoznaniem DCIS i/lub rakiem inwazyjnym w stadium I–II z przeciwwskazaniami do BCT.

3.2.5 Diagnostyka histopatologiczna

Po wykonanym zabiegu operacyjnym materiał przesyłano do Zakładu Patologii GUMed celem diagnostyki mikroskopowej i immunohistochemicznej. U chorych określano typ histologiczny według klasyfikacji WHO [142]. Stopień złośliwości histologicznej oceniano za pomocą zmodyfikowanej skali Nottingham według Richardsona – Blooma: G1 – niski stopień złośliwości, G2 – średni stopień złośliwości, G3 – wysoki stopień złośliwości [109].

W badaniu immunohistochemicznym oceniano ekspresję receptorów estrogenowych, progesteronowych oraz HER2. W przypadku receptorów estrogenowych i progesteronowych za wynik dodatni uznawano stwierdzenie zabarwienia w co najmniej 10% komórek, niezależnie od jego intensywności [80].

Stopień ekspresji receptora HER2 oceniano w czterostopniowej skali. Wynik ujemny określano w przypadku braku wybarwienia (stopień 0) lub zabarwienie jako (+), (stopień 1). Wybarwienie oceniony jako (++), (stopień 2) oznaczano jako wynik słabo dodatni, wymagający dodatkowej weryfikacji badaniem molekularnym (FISH). Wynik dodatni oznaczono na skali jako (+++), (stopień 3). U części chorych nie ustalono pełnego profilu histologiczno – klinicznego najczęściej z powodu przedoperacyjnego leczenia systemowego.

3.2.6 Metody statystyczne

Wszystkie dane dotyczące zarówno chorych jak i uzyskanych wyników zostały zakodowane i wprowadzone do komputerowej bazy danych w programie Microsoft Excel. Do obliczeń statystycznych użyto programu Statistica (Statsoft, wersja 10.0). Dane jakościowe jako częstości występowania wyrażono w procentach (%) z dokładnością do jednego miejsca dziesiętnego po przecinku. Hipotezę zerową odrzucano na poziomie istotności statystycznej $p < 0,05$. Zmienne jakościowe (zakres resekcji gruczołu, zakres limfadenektomii, rodzaj rekonstrukcji piersi, ekspresja receptora HER2, wielkość guza $< 15\text{mm}$) porównywano za pomocą testu Chi-kwadrat przy spełnieniu wymaganych założeń. Do analizy porównawczej zmiennych porządkowych (stopień zaawansowania klinicznego, stopień złośliwości histologicznej, typ histologiczny, przerzuty do węzłów chłonnych pachowych, wielkość guza, ekspresja receptorów ER/PR, podtyp molekularny RP) wykorzystano test U Manna-Whitneya.

4. Wyniki

Z powodu zastosowania u części chorych chemioterapii neoadjuwantowej oraz z samego charakteru badania (retrospektywne, nierandomizowane), w niektórych przypadkach nie udało się ustalić kompletnych danych klinicznych.

Więcej chorych we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego (I) było w grupie chorych na RP uczestniczących w PWRP, natomiast w stopniu zaawansowania II i III więcej chorych odnotowano w grupie nie uczestniczącej w PWRP, odpowiednio: I – 39,4% i 31,2%, II – 36,3% i 40,5%, III – 14,3% i 17,8% ($p=0,043$) (tabela 7.).

Tabela 7. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego według AJCC.

AJCC	0	I	II	III	IV	Σ
Grupa A	32 (9,7)	129 (39,4)	119 (36,3)	47 (14,3)	-	327
Grupa B	80 (10,3)	242 (31,2)	314 (40,5)	138 (17,8)	-	774
Σ	112 (10,1)	371 (33,7)	433 (39,3)	185 (16,8)	-	1101
$p=0,043$						

(%)

Więcej chorych z guzem do 2 cm było w grupie chorych na RP uczestniczących w PWRP, natomiast więcej chorych z guzami od 2 do 5 cm oraz z cechą pT4 odnotowano w grupie nie uczestniczącej w PWRP, odpowiednio: pT1 – 57,1% i 48,6%, pT2 – 37,4% i 42,6%, pT4 – 3,0% i 5,8% ($p=0,039$) (tabela 8.). Porównując obie grupy odnośnie wielkości guza nie wzięto pod uwagę chorych z rozpoznaniem raka *in situ*.

Tabela 8. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od wielkości guza.

pT	pT1	pT2	pT3	pT4	Σ
Grupa A	168 (57,1)	110 (37,4)	7 (2,3)	9 (3,0)	294
Grupa B	347 (48,6)	304 (42,6)	20 (2,8)	42 (5,8)	713
Σ	515 (51,1)	414 (41,1)	27 (2,6)	51 (5,0)	1007
p=0,039					

(%)

Więcej chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych pachowych było w grupie chorych na RP uczestniczących w PWRP, natomiast z cechą pN3 więcej chorych odnotowano w grupie nie uczestniczącej w PWRP odpowiednio: pN0 – 66,7% i 61,8%, pN3 – 2,9% i 5,3% (p=0,086) (tabela 9.).

Tabela 9. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od liczby przerzutowych węzłów chłonnych pachowych.

pN	pN0	pN1	pN2	pN3	Σ
Grupa A	224 (66,7)	75 (22,3)	27 (8,0)	10 (2,9)	336
Grupa B	485 (61,8)	187 (23,8)	70 (8,9)	42 (5,3)	784
Σ	709 (63,3)	262 (23,3)	97 (8,6)	52 (4,6)	1120
p=0,086					

(%)

Więcej chorych z guzem o niższym stopniu złośliwości histologicznej (G1) było w grupie chorych na RP uczestniczących w PWRP, natomiast w stopniu złośliwości histologicznej G3 więcej chorych odnotowano w grupie nie uczestniczącej w PWRP, odpowiednio: G1 – 16,2% i 14,1%, G3 – 20,8% i 33,2% (p=0,002) (tabela 10.).

Tabela 10. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od stopnia złośliwości histologicznej.

G	G1	G2	G3	Σ
Grupa A	49 (16,2)	190 (62,9)	63 (20,8)	302
Grupa B	100 (14,1)	372 (52,6)	235 (33,2)	707
Σ	149 (14,7)	562 (55,7)	298 (29,5)	1009
p=0,002				

(%)

Więcej chorych we z ekspresją receptorów ER i PR było w grupie chorych na RP uczestniczących w PWRP, natomiast w grupie nie uczestniczącej w PWRP odnotowano więcej chorych bez ekspresji ER i PR, odpowiednio: ER/PR (+/+) – 71,3% i 62,6%, ER/PR (-/-) – 18,7% i 25,4% (p=0,023) (tabela 11.).

Tabela 11. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B udział w PWRP w zależności od ekspresji receptora ER i PR.

ER/PR	ER/PR +/+	ER/PR +/-	ER/PR -/-	Σ
Grupa A	224 (71,3)	31 (9,8)	59 (18,7)	314
Grupa B	471 (62,6)	90 (11,9)	191 (25,4)	752
Σ	695 (65,2)	121 (11,3)	250 (23,4)	1066
p=0,023				

(%)

Więcej chorych z nadekspresją receptora HER2 było w grupie chorych na RP nie uczestniczących w PWRP: grupa A: 21,5%, grupa B 27,1% ($p=0,074$) (tabela 12.).

Tabela 12. Porównanie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B udział w PWRP w zależności od ekspresji receptora HER2.

HER2	HER2 – ujemny	HER2 – dodatni	Σ
Grupa A	219 (78,4)	60 (21,5)	279
Grupa B	452 (72,9)	168 (27,1)	620
Σ	671 (74,6)	228 (25,3)	899
$p=0,074$			

(%)

Więcej chorych o podtypie molekularnym luminalny A + B1 było w grupie chorych uczestniczących w PWRP, natomiast podtyp luminalny B2, potrójnie ujemny i ERBB2 częściej odnotowywano w grupie nie uczestniczącej w PWRP, odpowiednio: luminalny A + B1 – 67,6% i 56,3%, luminalny B2 – 13,4% i 17,3%, potrójnie ujemny – 10,3% i 17,0%, ERBB2 – 8,4% i 9,3% ($p=0,003$) (tabela 13.).

Tabela 13. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od molekularnego podtypu RP.

	LUMINALNY A + B1	LUMINALNY B2	POTRÓJNIE UJEMNY	ERBB2	Σ
Grupa A	176 (67,6)	35 (13,4)	27 (10,3)	22 (8,4)	260
Grupa B	338 (56,3)	104 (17,3)	102 (17,0)	56 (9,3)	600
Σ	514 (59,7)	139 (16,1)	129 (15,0)	78 (9,0)	860
$p=0,003$					

(%)

Odsetek raków in situ był podobny w obu grupach. Różnica pomiędzy grupami była nie znamienna statystycznie ($p=0,702$) (tabela 14.).

Tabela 14. Porównanie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem grupę A i grupę B w zależności od typu histologicznego nowotworu.

	IN SITU	INWAZYJNY	Σ
Grupa A	32 (9,5)	304 (90,4)	336
Grupa B	81 (10,1)	717 (89,8)	798
Σ	113 (9,9)	1021 (90,0)	1134
$p=0,702$			

(%)

W grupie chorych uczestniczących w PWRP przeprowadzono więcej operacji typu BCT w porównaniu do grupy nie biorącej udział w PWRP, odpowiednio: 40,1% i 23,9%. Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie ($p < 0,001$) (tabela 15.)

Tabela 15. Porównanie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od zakresu resekcji gruczołu piersiowego.

	BCT	AMPUTACJA	Σ
Grupa A	135 (40,1)	201 (59,8)	336
Grupa B	195 (23,9)	618 (76,0)	813
Σ	330 (28,7)	819 (71,2)	1149
$p < 0,001$			

(%)

W grupie chorych uczestniczących w PWRP przeprowadzono więcej operacji typu SLND w porównaniu do grupy nie biorącej udział w PWRP, odpowiednio: 17,4% i 10,5%. Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie ($p=0,001$) (tabela 16.).

Tabela 16. Porównanie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od zakresu limfadenektomii pachowej.

	SLND	ALND	Σ
Grupa A	58 (17,4)	274 (82,5)	332 (29,6)
Grupa B	84 (10,5)	714 (89,4)	798 (65,8)
Σ	142 (12,5)	988 (87,4)	1130
$p=0,001$			

(%)

W grupie chorych nie uczestniczących w PWRP przeprowadzono więcej operacji typu IBR w porównaniu do grupy biorącej udział w PWRP odpowiednio: grupa A – 1,1%, grupa B – 3,2%. Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie ($p=0,04$) (tabela 17.).

Tabela 17. Porównanie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności liczby wykonanych operacji typu IBR.

	IBR	INNE	Σ
Grupa A	4 (1,1)	334 (98,8)	338
Grupa B	27 (3,2)	793 (96,7)	820
Σ	31 (2,6)	1127 (97,3)	1158
$p=0,04$			

(%)

Więcej chorych we wczesnym stopniu zaawansowania klinicznego (I) było w bezobjawowej grupie chorych uczestniczących w PWRP, natomiast w stopniu zaawansowania II i III więcej chorych odnotowano w grupie nie uczestniczącej w PWRP, odpowiednio: I - 47,0% i 31,5%, II – 31,6% i 41,0%, III – 11,9% i 17,4% ($p=0,0006$) (tabela 18.).

Tabela 18. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę S(-) i grupę B w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego według AJCC.

AJCC	0	I	II	III	IV	Σ
Grupa S(-)	22 (9,4)	110 (47,0)	74 (31,6)	28 (11,9)	-	234
Grupa B	80 (9,9)	254 (31,5)	330 (41,0)	140 (17,4)	-	804
$p=0,0006$						

(%),

Więcej chorych z guzem do 2cm było w bezobjawowej grupie chorych na RP uczestniczących w PWRP, natomiast więcej chorych z guzami powyżej 2cm oraz z cechą pT4 odnotowano w grupie nie uczestniczącej w PWRP, odpowiednio: pT1 – 60,9% i 48,6%, pT2 – 26,3% i 42,6%, pT3 – 1,7% i 2,8%, pT4 – 1,3% i 5,8% ($p=0,03$) (tabela 19.).

Tabela 19. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę S(-) i grupę B w zależności od wielkości guza.

pT	pT1	pT2	pT3	pT4	Σ
Grupa S(-)	139 (60,9)	60 (26,3)	4 (1,7)	3 (1,3)	206
Grupa B	347 (48,6)	304 (42,6)	20 (2,8)	42 (5,8)	713
$p=0,03$					

(%),

Więcej chorych bez przerzutów do węzłów chłonnych pachowych było w bezobjawowej grupie chorych na RP uczestniczących w PWRP, natomiast z cechą pN1, pN2 i pN3 więcej chorych odnotowano w grupie nie uczestniczącej w PWRP odpowiednio: pN0 – 70,4% i 61,8%, pN1 – 19,8% i 23,8%, pN2 – 5,9% i 8,9%, pN3 – 3,8% i 5,3% ($p=0,012$) (tabela 20.).

Tabela 20. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę S(-) i grupę B w zależności od liczby przerzutów do węzłów pachowych.

pN	pN0	pN1	pN2	pN3	Σ
Grupa S(-)	167 (70,4)	47 (19,8)	14 (5,9)	9 (3,8)	237
Grupa B	485 (61,8)	187 (23,8)	70 (8,9)	42 (5,3)	784
$p=0,012$					

(%),

Więcej chorych z guzem o niższym stopniu złośliwości histologicznej (G1) było w bezobjawowej grupie chorych na RP uczestniczących w PWRP, natomiast w stopniu złośliwości histologicznej G3 więcej chorych odnotowano w grupie nie uczestniczącej w PWRP, odpowiednio: G1 – 18,9% i 14,1%, G3 – 17,5% i 33,2% ($p < 0,001$) (tabela 21.).

Tabela 21. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę S(-) i grupę B w zależności od stopnia złośliwości histologicznej.

G	G1	G2	G3	Σ
Grupa S(-)	41 (18,9)	137 (63,4)	38 (17,5)	216
Grupa B	100 (14,1)	372 (52,6)	235 (33,2)	707
$p < 0,001$				

(%)

Więcej chorych o podtypie molekularnym luminalny A + B1 było w bezobjawowej grupie chorych na RP uczestniczących w PWRP, natomiast podtyp luminalny B2, potrójnie ujemny i ERBB2 częściej odnotowywano w grupie nie uczestniczącej w PWRP, odpowiednio: luminalny A + B1 – 69,3% i 56,3%, luminalny B2 – 15,6% i 17,3%, potrójnie ujemny – 6,4% i 17,0%, ERBB2 – 8,1% i 9,3% ($p=0,0009$) (tabela 22.).

Tabela 22. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę S(-) i grupę B w zależności od molekularnego podtypu RP.

	LUMINALNY A + B1	LUMINALNY B2	POTRÓJNIE UJEMNY	ERBB2	Σ
Grupa S(-)	129 (69,3)	29 (15,6)	12 (6,4)	15 (8,1)	185
Grupa B	338 (56,3)	104 (17,3)	102 (17,0)	56 (9,3)	600
$p=0,0009$					

(%)

W bezobjawowej grupie chorych uczestniczących w PWRP przeprowadzono więcej operacji typu BCT w porównaniu do grupy nie biorącej udział w PWRP, odpowiednio: 46,1% i 23,9%. Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie ($p < 0,001$) (tabela 23.).

Tabela 23. Porównanie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę S(-) i grupę B w zależności od zakresu resekcji gruczołu piersiowego.

	BCT	AMPUTACJA	Σ
Grupa S(-)	109 (46,1)	127 (53,8)	236
Grupa B	195 (23,9)	618 (76,0)	813
$p < 0,001$			

(%)

W bezobjawowej grupie chorych uczestniczących w PWRP przeprowadzono więcej operacji typu SLND w porównaniu do grupy nie biorącej udział w PWRP, odpowiednio: 20,2% i 10,5%. Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie ($p < 0,001$) (tabela 24.).

Tabela 24. Porównanie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę S(-) i grupę B w zależności od zakresu limfadenektomii pachowej.

	SLND	ALND	Σ
Grupa S(-)	47 (20,2)	185 (79,7)	232
Grupa B	84 (10,5)	714 (89,4)	798
$p < 0,001$			

(%)

5. Dyskusja

Badania przesiewowe mają na celu wykrycie nowotworu bez objawów klinicznych, we wczesnej fazie rozwoju, co powinno skutkować obniżeniem umieralności. Patofizjologia rozwoju nowotworu według koncepcji Dunna zakłada, iż brak klinicznych objawów choroby nowotworowej świadczy o tym, iż komórki nowotworowe znajdują się w fazie eliminacji lub equilibrium. W fazie eliminacji układ odporności gospodarza posiada możliwość usuwania komórek nowotworowych. W fazie equilibrium komórki nowotworowe przeżywają, jednakże są pod stałym nadzorem układu odpornościowego i nie dochodzi do ich niekontrolowanego rozsiewu (faza escape). Przejście z fazy equilibrium do fazy escape według teorii Dunna zachodzi w wyniku immunoedycji i doprowadza do rozwinięcia się objawów choroby nowotworowej [143].

W latach 80 i 90 ubiegłego wieku większość krajów europejskich zainicjowało MBCS. W lipcu 2003 roku Parlament Europejski wydał rozporządzenie, w którym został ustanowiony program redukcji umieralności z powodu RP o 25%. Główne założenia programu to implementacja MBCS, powołanie BCU oraz przeprowadzanie regularnych kursów i audytów celem kontroli jakości profilaktyki, diagnostyki i leczenia RP [144, 145]. Badania przesiewowe z wykorzystaniem mammografii zmniejszają umieralność z powodu RP [3]. Metaanalizy randomizowanych badań klinicznych oceniające skuteczność MBCS i obejmujące ponad 650 tys. kobiet przeprowadzono w Ameryce Północnej i Europie [22, 23, 41, 146, 147]. National Cancer Institute opierając się na wynikach Nelsona i Mossa z U.S. Preventive Services Task Force (zmniejszenie umieralności o 15-20%) zaleca objęcie przesiewową mammografią kobiety w przedziale wiekowym od 40 do 74 rż. w interwale rocznym lub dwu letnim [146, 147]. Natomiast WHO opierając się na wynikach Autiera (zmniejszenie umieralności o 20-30%) zaleca co 2 lata wykonywanie mammografii u kobiet w wieku od 50 do 69 rż. [148]. Gøtzsche i Nielsen w systematycznym przeglądzie Cochrane Collaboration ocenili, iż wykonywanie mammografii co 2-3 lata zmniejsza umieralność z powodu RP o 15% [3].

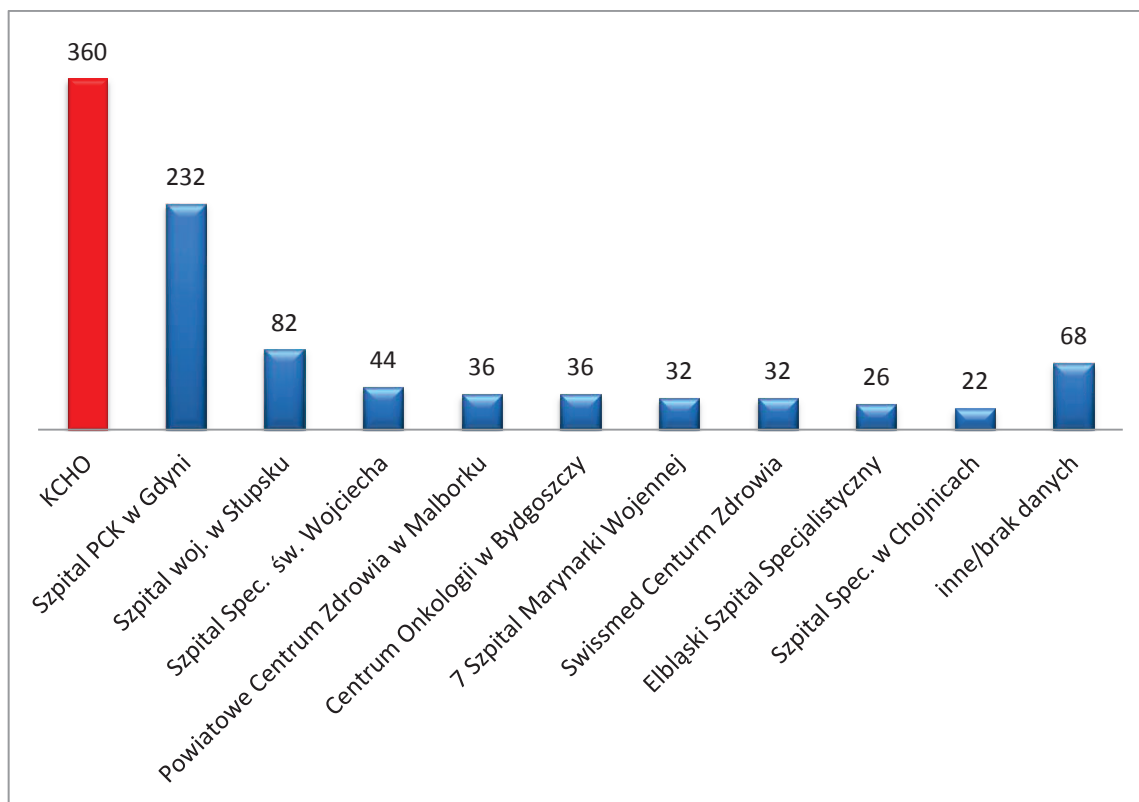
Oprócz korzyści płynących z badań przesiewowych coraz częściej wymienia się współwystępujące wady, do których należą: większy odsetek wyników fałszywie dodatnich, większą ilość niepotrzebnych zabiegów chirurgicznych (w głównej mierze zabiegów diagnostycznych), niepotrzebną dodatkową diagnostykę (dodatkowa ekspozycja na

promieniowanie jonizujące, biopsje), występowanie „raków interwałowych”, ból, stres i obawy towarzyszący MBCS [3]. W latach 90 ubiegłego wieku w krajach wysoko rozwiniętych zaobserwowano znaczny spadek umieralności z powodu RP. Powszechnie uznano, iż jest to wynik MBCS. Peter Goetseche dyrektor Nordic Cochrane Center zainicjował dyskusję - czy spadek umieralności zawdzięczamy MBCS, czy może poprawie sposobów leczenia (terapii adjuwantowej) i lepszej efektywności opieki zdrowotnej [3, 7, 27, 36]. W swoich badaniach zwraca uwagę na niewielką skuteczność badań przesiewowych oraz duże ryzyko „nadwykrywalności”: „jeżeli 2000 osób uczestniczy przez 10 lat w mammograficznych badaniach przesiewowych, to tylko 1 osoba odniesie korzyść w postaci ocalonego życia, u 10 kobiet błędnie zostanie rozpoznany RP (nie potrzebnie zostaną objęte leczeniem), a 200 osób niepotrzebnie zostanie zaproszonych na pogłębioną diagnostykę” [3]. Korzystniejsze wyniki prezentuje Duffy, który ocenił wpływ MBCS trwających dłużej niż 20 lat (Szwecja, Wielka Brytania). Współczynnik ocalonych żyć na 1000 kobiet wyniósł odpowiednio 8,6 i 5,7, natomiast „nadwykrywalność” 4,3 i 2,3 [149]. W pracy poglądowej Baum potwierdził, że badania przesiewowe powodują „nadwykrywalność”, a chorzy we wczesnym stopniu zaawansowania objęci są niepotrzebną radioterapią i leczeniem systemowym co może przyczyniać się do wzrostu zgonów z powodu raka płuca lub choroby wieńcowej [150].

W Polsce 5-letnie przeżycie chorych na RP jest jedno z najniższych w Europie [4] (wykres 2.). W związku z sukcesem MBCS na świecie w 2007 roku powołano w Polsce PWRP. Mammografia wykonywana jest w interwałach 2 letnich u kobiet w wieku 50 – 69 lat przy spełnieniu szeregu kryteriów. Zasadniczym celem PWRP jest zmniejszenie umieralności kobiet z powodu RP oraz obniżenie wskaźnika umieralności do poziomu osiągniętego w przodujących w tym zakresie krajach Europy.

PWRP przyczynił się do rozpoznania 1059 nowych przypadków RP w województwie pomorskim w latach 2007 – 2010. Spośród tej grupy 360 chorych (34%) leczono w KCHO. W przedstawionym materiale grupa A dotyczy 338 chorych. 22 chorych zostało wyłączone z badania, ponieważ leczenie chirurgiczne u tych chorych przeprowadzono już w 2011 roku. W KCHO operowanych jest najwięcej chorych na RP uczestniczących w PWRP w województwie pomorskim (wykres 7.).

Wykres 7. Wykres przedstawiający ośrodki, w których leczono chorych z RP zdiagnozowanych w PWRP w województwie pomorski w latach 2007 – 2010.



W pracy przyjęto, że grupa A jest próbą reprezentatywną dla chorych na RP rozpoznanych w PWRP na obszarze województwa pomorskiego w latach 2007 – 2010. Stwierdzono brak istotnych statystycznych różnic pomiędzy chorymi leczonymi w KCHO, a innymi ośrodkami na terenie województwa pomorskiego porównując następujące dane kliniczne: wiek, wykonywanie samobadania piersi, przeprowadzanie badania lekarskiego na rok przed PWRP, wywiad rodzinny w kierunku RP, występowania objawów RP, przyjmowanie hormonoterapii, wynik mammografii opisanej według skalą BIRADS, wielkość guza. Jedyną istotnie statystyczną różnicę zaobserwowano w miejscu zamieszkania – chorzy leczeni w KCHO w większej mierze pochodzili z Trójmiasta (tabela 25).

Tabela 25. Porównanie grupy leczonej w KCHO z grupą leczoną w innych ośrodkach, chorych uczestniczących w PWRP w województwie pomorskim (lata 2007 -2010).

	PWRP	PWRP – KCHO	PWRP – INNE*	p<0,05
N	1059	360 (34)	699 (66)	
WIEK	Średnia – 59,0	Średnia – 58,7	Średnia – 59,1	p=0,232
ZAMIESZKANIE				p < 0,01
WIEŚ	280 (27)	80 (22)	200 (29)	
MIASTO	348 (33)	103 (29)	245 (35)	
TRÓJMIASTO	428 (41)	175 (49)	253 (36)	
SAMOBADANIE				p=0,582
NIE	190 (18)	64 (18)	126 (18)	
CO MIESIĄC	186 (18)	63 (18)	123 (18)	
CZASEM	679 (64)	230 (64)	449 (64)	
BADANIE LEKARSKIE ROK PRZED PWRP	259 (25)	93 (26)	167 (24)	p=0,494
WYWIAD RODZINNY RP	104 (10)	35 (10)	69 (10)	p=0,937
OBJAWY	286 (27)	100 (28)	186 (27)	p=0,937
HZT	129 (12)	50 (15)	79 (11)	p=0,213

BIRADS				
ETAP PODSTAWOWY				
0	43 (5)	14 (5)	29 (5)	p=0,248
1	-	-	-	
2	1 (1)	-	1 (1)	
3	69 (8)	21 (7)	48 (8)	
4	436 (47)	162 (53)	274 (45)	
5	369 (40)	111 (36)	258 (42)	
ETAP POGŁĘBIONY				
0	-	-	-	p=0,082
1	4 (1)	2 (1)	2 (1)	
2	18 (3)	5 (2)	13 (3)	
3	36 (6)	11 (5)	25 (6)	
4	357 (57)	148 (65)	209 (52)	
5	208 (33)	60 (26)	148 (37)	
cT				
1	525 (55,1)	187 (59,1)	338 (53,1)	p=0,106
2	390 (40,9)	120 (37,9)	270 (42,4)	
3	37 (3,8)	9 (2,8)	28 (4,4)	
Mikrozwapnienia	63	28 (44,4)	35 (55,5)	p=0,072

(%)

* Szpital PCK w Gdyni, Szpital woj. w Słupsku, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha, Powiatowe Centrum Zdrowia w Malborku, Centrum Onkologii w Bydgoszczy, 7 Szpital Marynarki Wojennej w Gdańsku, Swissmed Centrum Zdrowia, Elbląski Szpital Specjalistyczny, Szpital Specjalistyczny w Chojnicach, inne.

Począwszy od 2007 roku wzrasta liczba chorych leczonych w KCHO uczestniczących w PWRP (2007r. – 69, 2010r. – 105) (Tabela 3.). KCHO jest referencyjnym ośrodkiem leczenia RP w województwie pomorskim. Według wytycznych opublikowanych przez EUSOMA leczenie chorych na RP powinno odbywać się w BCU [45]. Celem standaryzacji terapii RP ustalono kryteria funkcjonowania BCU:

- ośrodek powinien obejmować populację 250 000;
- należy leczyć rocznie 150 nowo rozpoznanych przypadków RP;
- ośrodek powinien zapewniać kompleksowe leczenie RP;
- plan leczenia ustalany jest po omówieniu przez wielospecjalistyczny zespół (chirurga, onkologa, radioterapeuty, radiologa, patomorfologa, chirurga rekonstrukcyjnego i pielęgniarkę) – MDM (z ang.: *multidisciplinary case management meetings*);
- protokoły diagnostyki i leczenia powinny zostać spisane i zatwierdzone przez MDM;
- ośrodek powinien dysponować bazą danych obejmującą wyniki diagnostyki i przebiegu terapii;
- należy przeprowadzać coroczne audyty;
- leczenie powinno się rozpocząć w przeciągu 4 tygodni od uzyskanego rozpoznania;
- pacjent powinien być poinformowany o przebiegu leczenia;
- należy zapewnić psychologiczną pomoc chorym;
- informacje odnośnie diagnostyki, leczenia, praw pacjenta musi zostać przekazana choremu ustnie i na piśmie;

- ośrodek powinien zapewniać szkolenia dla studentów i dla młodszych członków zespołu;
- raz do roku ośrodek powinien przeprowadzić szkolenie o randze krajowej lub międzynarodowej;
- wymagane jest zatrudnienie co najmniej 2 chirurgów operujących piersi, wykonujących co najmniej 50 operacji RP rocznie (chirurg operujący piersi powinien wykonywać operacje rekonstrukcyjne);
- placówka musi zapewnić dostępność metody SLND;
- ośrodek powinien zatrudniać genetyka klinicznego;
- każdy etap diagnostyki i leczenia należy przeprowadzać według opisanych i okresowo uaktualnianych schematów.

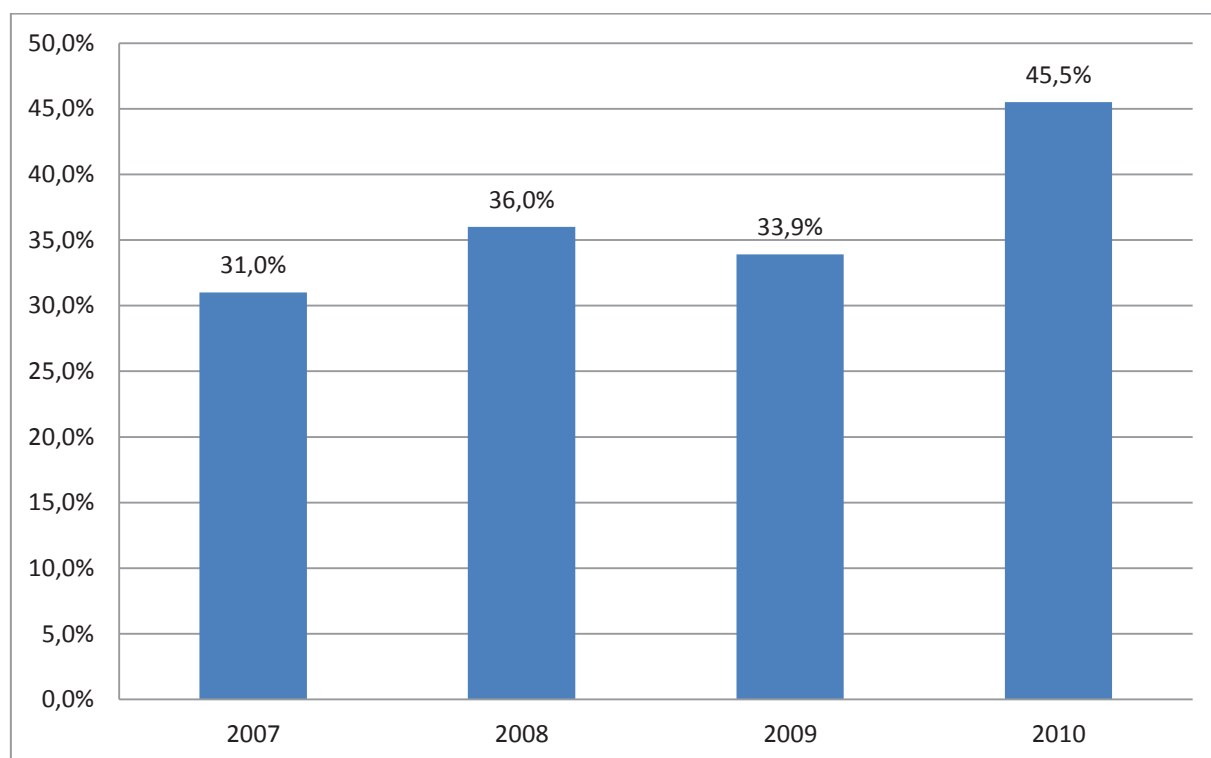
Dodatkowo opisano standardy: radiologiczne, onkologiczne, patomorfologiczne i pielęgniarские [46]. Wraz ze współpracą z innymi Klinikami Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego zajmującymi się diagnostyką i leczeniem RP: Klinika Onkologii i Radioterapii (kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Jassem), Zakład Radiologii (kierownik: prof. dr hab. med. Michał Studniarek), Zakład Patologii (kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Biernat), Zakład Biologii i Genetyki (kierownik: prof. dr hab. med. Janusz Limon) KCHO spełnia wszystkie w/w kryteria jakie winien spełniać BCU.

W wysoko rozwiniętych krajach Europy chore na RP leczone są w BCU. Na dzień dzisiejszy w Polsce formalnie nie istnieją BCU. Większość chorych na RP kieruje się do wielospecjalistycznych jednostek spełniających kryteria BCU.

Wzrost liczby chorych zarejestrowanych na RP w województwie pomorskim o 27,9% w latach 2007 – 2010 (odpowiednio: 831; 1063 chorych) związany był między innymi ze wzrostem liczby chorych uczestniczących w PWRP (tabela 4.). W 2007 roku rozpoznano RP u 249 kobiet biorących udział w PWRP, natomiast w 2010 roku u 338 kobiet (wzrost o 35,7%) (tabela 4). Stosunek chorych z RP uczestniczących w PWRP do nieuczestniczących w PWRP nieznacznie wzrasta na korzyść tych pierwszych (2007 – 30%, 2010 – 32%) (wykres 5.).

Pomimo wzrostu liczby kobiet biorących udział w PWRP wskaźnik uczestnictwa jest niezadawalający. Według wytycznych EORTC zaakceptowanych przez Parlament Unii Europejskiej oraz WHO dotyczących jakości badań przesiewowych RP, uczestnictwo w nowo rozpoczynającym się MBCS powinno wynosić więcej niż 70% (w programach trwających ponad 10 lat 90%) [151]. W województwie pomorskim po czterech latach trwania PWRP uczestnictwo wyniosło w 2010 roku 45,7% (wykres 8.).

Wykres 8. Uczestnictwo w PWRP w województwie pomorskim (lata 2007 – 2010).



Należy przy tym zaznaczyć, iż wytyczne zaproponowane przez Perrego są trudne do zrealizowania [151]. Dotyczy to również krajów, gdzie MBS trwają już od ponad 30 lat, a pieniądze i organizacja systemu zdrowotnego znacznie przewyższają realia polskie [81, 152] (wykres 9.) (tabela 26.). W tabeli nr. 26 zestawiono wyniki niniejszego badania oraz głównych pozycji piśmiennictwa dotyczących MBS na świecie.

Wykres 9. Wykres przedstawiający uczestnictwo w MBS w Polsce i na świecie (dane z Polski, Kanady i Wielkiej Brytanii pochodzą z 2010r., w przypadku pozostałych krajów z 2005r.).

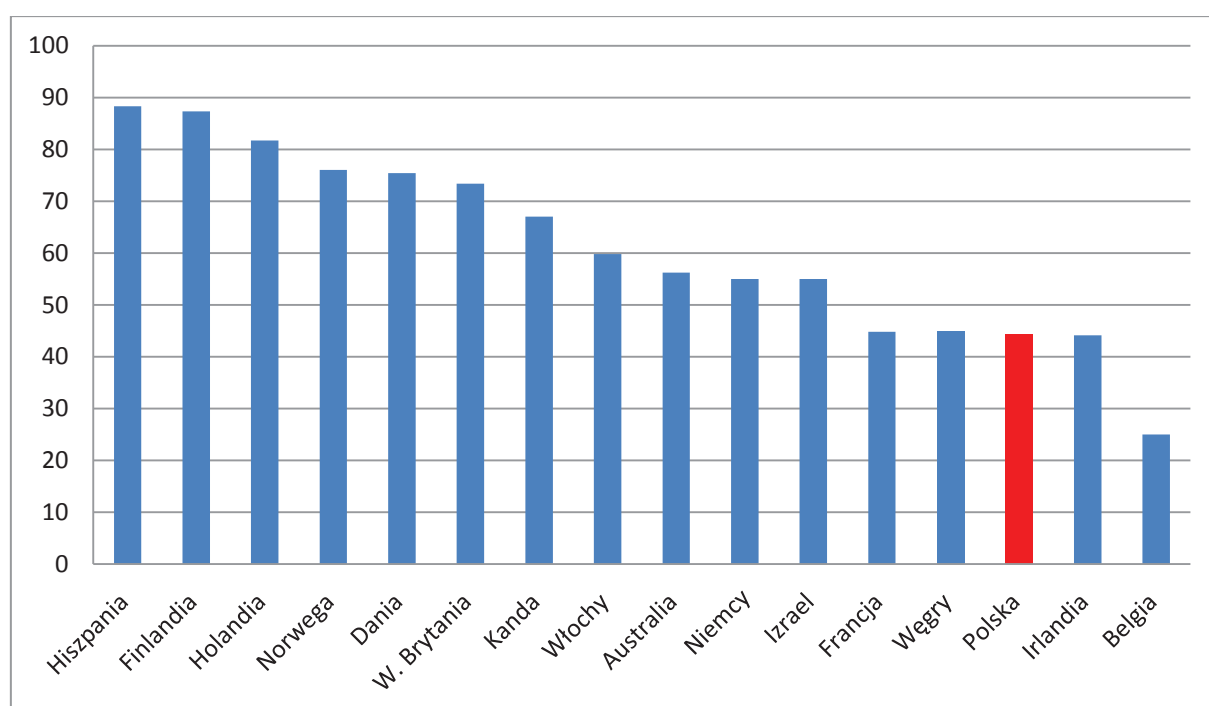


Tabela 26. Porównanie wyników PWRP z wybranymi MBCS na świecie według zaleceń Perrego.

MBCS	Polska (KCHO) 2010	Wielka Brytania 2010	USA (Vermont) 1997-2003	USA (Washington) 1988-1993	Norwegia 1997- 2003	Kanada 1980- 1985	Zalecany poziom
Zgłaszalność	45%	73,4%	81%		83%		> 70%
pT < 15mm	39,5%	41%	67,8%		68,7%		50%
pT < 20mm	60,9%	78,4% (2007r)	84%	84,1%	84,1%	60%	
AJCC III i IV	13,4%			7,1%			< 30%
NO	72,1%	77,5% (2007r.)	72,6%	82,4%	75,0%	67%	70%
DCIS	15,2%	20%	24,0%		17,9%		10%

W Norwegii po wprowadzeniu w latach 1996 – 2000 MBCS stwierdzono wzrost odsetka nowo wykrytych RP w populacji objętej badaniami przesiewowymi (50 – 69 lat) sumarycznie o 54%, natomiast w Szwecji o 45% w latach 1986 -2000 [153]. W województwie

Pomorskim w latach 2007 – 2010 ten sam odsetek wyniósł 35,7% (tabela 4.). Gorsze wyniki wynikają najprawdopodobniej z niższej zgłaszalności kobiet w Polsce do PWRP oraz z faktu, iż w wielu krajach na świecie (USA, Wielka Brytania, Szwecja, Japonia) w MBCS uczestniczą kobiety w wieku od 40 do 75 r.ż. [29]. Należy przy tym zaznaczyć, iż większość autorów zaleca objęcie populacji w przedziale wiekowym od 50 do 69 r.ż [3, 148]. W badaniach stwierdzono następujące czynniki mające wpływ na uczestnictwo w MBCS: wiek – z wzrostem wieku spada uczestnictwo, status ekonomiczny – zamożniejsza grupa częściej uczestniczy w MBCS, zachowania pro zdrowotne (uczęszczanie do dentysty, lekarza pierwszego kontaktu, etc.), świadomość znaczenia MBCS, przynależność rasowa – rasa kaukaska częściej uczestniczy w MBCS, wykształcenie – wyższe wykształcenie związane jest z większymi uczestnictwem, rodzaj zaproszenia chorych do MBCS (czynny kontra bierny) [154 – 158].

W analizowanym materiale chorych na RP obserwujemy na przestrzeni lat (2007 – 2010) porównywalny odsetek postaci DCIS – różnica jest niewielka i nieznamienista statystycznie ($p=0,702$) (tabela 14.). Należy przy tym zaznaczyć, iż w krajach objętych MBCS stwierdzono istotne zwiększenie występowania postaci DCIS [63]. Ponadto w grupie objętej PWRP zastanawia mniejsza liczba rozpoznanych DCIS w 2009, aniżeli 2008 roku. W 2010 roku obserwujemy znaczny wzrost odsetka DCIS w grupie A (15,2%) (tabela 27.). W grupie bezobjawowej w 2010 roku odsetek DCIS wyniósł 17,9%, czym samym osiągnął poziom uzyskiwany w krajach Europy z długoletnimi MBCS [81, 159], (tabela 26.).

Tabela 27. Zestawienie chorych z rozpoznaniem DCIS leczonych w KCHO (lata 2007 – 2010) z podziałem na grupę A i grupę B.

	2007	2008	2009	2010	Σ
Grupa A	5,8%	12,9%	3,9%	15,2%	9,5%
Grupa B	5,1%	12,0%	10,2%	12,1%	9,9%

Obserwowane w niniejszym materiale wyniki są niezgodne z cytowanymi w literaturze. Może to wynikać z faktu, iż PWRP trwa zbyt krótko i/lub z powodu, klasyfikowania chorych z rakiem inwazyjnym i z komponentą DCIS do grupy nowotworów inwazyjnych. Gdy dodamy grupę chorych z mieszanym rozpoznaniem – odsetek DCIS grupie objętej PWRP wynosi 22,8%. W Wielkiej Brytanii MBCS rozpoczęto w latach 80 ubiegłego wieku. W 2010 roku odsetek nowo rozpoznanych DCIS wyniósł 20% [81]. W badaniu porównującym skuteczność badań przesiewowych w Vermont (USA) i Norwegii w latach 1988 – 1993 odsetek DCIS w grupie objętej badaniami przesiewowymi wyniósł kolejno 24% i 18% (tabela 26.). Natomiast w grupie nie objętej badaniami przesiewowymi stwierdzono 11% DCIS w Vermont, a 6% w Norwegii [159]. Odsetek chorych z DCIS w grupie A niemalże spełnia wytyczne zalecane przez EUSOMA autorstwa Perrego, gdzie odsetek DCIS w fazie inicjującym MBCS powinien wynieść więcej niż 10% [151], (tabela 26.). W następnych latach powinniśmy spodziewać się dalszego wzrostu odsetka chorych z DCIS. Podobne obserwacje stwierdzono w MBCS innych krajów Europejskich [63, 160].

Panuje powszechna opinia, iż dłuższe przeżycie związane z uczestnictwem w badaniach przesiewowych wynika z rozpoznawania nowotworów we wcześniejszym stopniu klinicznego zaawansowania [161 – 167]. W niniejszym materiale obserwujemy podobne spostrzeżenia. W grupie A stwierdzono większy odsetek chorych w I stopniu zaawansowania wg. AJCC, a mniejszy w stopniu II i III (tabela 7.). Różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie ($p=0,043$). Gdy porównano grupę S(-) z grupą B stwierdzono jeszcze większe różnicę ($p=0,0006$) (tabela 18.).

Podobne spostrzeżenia zaobserwowano w metaanalizie 8 badań randomizowanych opublikowanych przez Autiera i współautorów. Opisują oni liniową korelację pomiędzy zmniejszeniem zaawansowanych nowotworów (stopień II i III wg. AJCC, guz ≥ 2 cm, przerzuty do węzłów chłonnych pachowych ≥ 1), a wzrostem przeżycia w wyniku MBCS [161]. W licznych publikacjach potwierdzono spadek zaawansowanych RP (III stopień wg. AJCC) u uczestników MBCS do poziomu około 5% ogółu zachorowań [168 – 174]. Mimo korzystnych tendencji obrazowanych w najniższym materiale (stopień III: 14,3% grupa A kontra 17,8% grupa B), ilość zaawansowanych nowotworów jest wciąż zdecydowanie zbyt wysoka w porównaniu do rozwiniętych krajów Europy Zachodniej [169 – 174], (tabela 7., 26.).

W ostatnich latach w piśmiennictwie pojawiają się doniesienia kwestionujące wpływ MBCS na obniżenie umieralności chorych na RP [3, 150, 148, 175]. W wyniku MBCS jednoznacznie stwierdzono wzrost rozpoznań RP w stopniu zaawansowania klinicznego 0 i I według AJCC oraz zmian przednowotworowych. Aczkolwiek w pracy pogładowej Autier i współautorzy podkreślają większą złożoność tego zagadnienia [148, 175]. Uważają, że MBCS trwające dłużej niż 7 lat z wysokim uczestnictwem w programach (Holandia, USA, Szwecja, W. Brytania) nie mają wpływu na występowanie zwiększonego odsetka mniej zaawansowanych postaci raka, a spadek umieralności najprawdopodobniej wynika w głównej mierze z lepszych metod leczenia [175]. Kluczowe randomizowane badania kliniczne stwierdzające wpływ badań przesiewowych na przeżycie przeprowadzono w latach 90 ubiegłego wieku [3, 22, 23, 146, 147], kiedy to na szeroką skalę zaczęto stosować terapię hormonalną RP, co mogło mieć znaczący wpływ na uzyskane wyniki. Podobnie w swoich badaniach dowodzą Goetche, Nilsen oraz Burton [3, 176]. Dodatkowo Esserman korzystając z danych epidemiologicznych z SEER stwierdził, iż MBCS co prawda przyczynia się do zwiększenia wykrycia mało zaawansowanych nowotworów piersi, jednakże nie zmniejsza liczby wysoko zaawansowanych przypadków RP [177]. Sprzeczne doniesienia opisywane w literaturze wymagają dalszej starannej analizy skuteczności MBCS.

W niniejszym materiale obserwujemy, iż wraz z wprowadzeniem PWRP stopień zaawansowania klinicznego chorych na RP zmienia się niemalże liniowo w latach 2007 -2010 (tabela 28.). W 2007 roku stopień zaawansowania klinicznego chorych w obu grupach był porównywalny. Z upływem lat w grupie A i B wzrasta odsetek nowotworów mniej zaawansowanych. W grupie A wyniki są zdecydowanie korzystniejsze (spadek nowotworów w II i III o prawie 20% w grupie A, a jedynie 7% w grupie B) (tabela 28.). Podobne spostrzeżenia zaobserwowano w Szwecji po wprowadzeniu MBCS w 1977 roku. Po 7 latach trwania MBCS stwierdzono spadek nowotworów w II i III stopniu o 25% [24].

Tabela 28. Zestawienie grupy A i grupy B odnośnie stopnia zaawansowania klinicznego według AJCC w latach 2007 – 2010.

	AJCC	2007	2008	2009	2010	Σ
Grupa A	O + I	38,8%	50,0%	47,9%	56,7%	49,2%
	II + III	61,1%	50,0%	52,0%	43,2%	50,7%
Grupa B	O + I	37,6%	41,9%	41,5%	44,8%	41,6%
	II + III	62,3%	58,0%	58,4%	55,1%	58,4%

Udowodniono, iż chorzy na RP uczestniczący w badaniach przesiewowych charakteryzują się mniejszą wielkością guza, niższym stopniem złośliwości histologicznej oraz niższym prawdopodobieństwem wystąpienia przerzutów do pachowych węzłów chłonnych [178, 179]. Jednakże wpływ MBCS na zmniejszenie średnicy guzów nie jest jasny i wymaga rzetelnej analizy [175, 180]. W związku z tym, iż badanie mammograficzne wykonywane w ramach MBCS umożliwia wykrycie guza, a nie przerzutów do węzłów chłonnych pachowych, należałoby traktować ten wskaźnik jako kluczowy do oceny wpływu badań przesiewowych na zaawansowanie chorych na RP [175].

W niniejszym badaniu, stwierdzono większy odsetek guzów z cechą pT1, a mniejszy z cechą pT2 i pT4 u kobiet uczestniczących w PWRP (tabela 8.). Różnica pomiędzy grupą A, a grupą B była znamienna statystycznie ($p=0,039$). Istotne różnice obserwowano również w przypadku grupy bezobjawowej ($p=0,03$). Według zaleceń Perrego zaakceptowanych przez WHO i Parlament Europejski rekomenduje się ocenę odsetka guzów mniejszych niż 15mm (akceptowalny poziom wynosi 50%) [151], (tabela 26.). Grupa A nie spełnia powyższego kryterium – odsetek guzów mniejszych niż 15 mm wyniósł 35,9% (w grupie bezobjawowej 44,8%). Aczkolwiek porównując tę cechę różnica pomiędzy badanymi grupami okazała się znamienne statystyczna ($p=0,048$). Dodatkowo odsetek guzów mniejszych niż 15 mm sukcesywnie rośnie w grupie A, natomiast w grupie B utrzymuje się mniej więcej na tym samym poziomie (tabela 29.).

Tabela 29. Zestawienie grupy A z grupą B odnośnie występowania wielkości guza < 15 mm w latach 2007 – 2010.

pT < 15mm	2007	2008	2009	2010	Σ
Grupa A	28,5%	36,5%	37,3%	39,5%	35,9%
Grupa B	30,0%	27,1%	32,7%	28,0%	29,5%.

W świetle innych badań wyniki otrzymane w województwie pomorskim należy uznać za niezadawalające. W Wielkiej Brytanii (2010r.) odsetek guzów < 15mm wyniósł 41%, a w Norwegii i USA (lata 1997 – 2003) po 68% wśród populacji objętej MBCS [81, 159], (tabela 26.). Odsetek guzów mniejszych niż 20mm w niniejszym materiale wyniósł w grupie A 57,1% (w grupie bezobjawowej 66,9%), a w grupie B 48,5% (tabela 8., 19., 26.). Dla porównania w Wielkiej Brytanii 78,4%, w Norwegii i USA po 84%, a w Kanadzie 60% [23, 81, 159], (tabela 26.).

W niniejszym badaniu stwierdzono większy odsetek chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych u chorych uczestniczących w PWRP (tabela 9.). Różnica pomiędzy grupą A, a grupą B nie była znamienna statystycznie ($p=0,086$). Znamiennej różnicę statystyczną stwierdzono gdy porównano grupę S(-) z grupą B ($p=0,012$).

Według zaleceń Perrego akceptowalny odsetek chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych powinien wynosić 70% (w inicjującym MBCS) [151] (tabela 26.). W grupie A chorzy bez przerzutów stanowili 66,6% (w grupie bezobjawowej 70,5%), w grupie B 61,8% (tabela 9.). Zwraca uwagę znaczny wzrost chorych z cechą pNO w grupie A jak i w kontrolnej w latach 2007 – 2010 (tabela 30.). W 2010 roku odsetek chorych z cechą pNO w grupie A wyniósł 72,1% (w grupie bezobjawowej 79,0%), a w grupie B 64,3%.

Tabela 30. Zestawienie chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych w grupie A i B.

pNO	2007	2008	2009	2010	Σ
Grupa A	43	41	65	75	224
Grupa B	114	117	115	139	485
Σ	157	158	178	213	709

W przeciwieństwie do obserwowanych znacznych różnic w przypadku wielkości guza u chorych biorących udział w MBCS w Polsce, a USA i Norwegią, odsetek chorych z przerzutami do węzłów chłonnych w niniejszym materiale jest zbliżony do światowych (tabela 26.). W USA w latach 1997 – 2007 odsetek chorych z cechą pNO wyniósł 72,5% a w Norwegii 75,0% [159]. W badaniu oceniającym Kanadyjski MBCS w latach 1980 – 1985 odsetek chorych objętych programem z cechą pNO wyniósł 67%, a w grupie bez badań przesiewowych 58%. Różnica podobnie jak w badanym materiale nie była statystycznie znamienna [23], (tabela 26.). Znaczne różnice obserwowano u chorych w Wielkiej Brytanii, z zdecydowanie korzystniejszymi wynikami w grupie z MBCS (77,5% kontra 50%) [81], (tabela 26).

W niniejszym materiale, w grupie A zaobserwowano znamienne statystycznie ($p=0,002$) większy odsetek chorych z guzami o mniejszym stopniu złośliwości histologicznej (tabela 10.). Potwierdza to koncepcję, iż nowotwory wykryte poza badaniami przesiewowymi są biologicznie bardziej agresywne i posiadają gorsze czynniki rokownicze [178, 179].

Porter i współautorzy ocenili profil biologiczny nowotworów wykrytych w MBCS w stanie Waszyngton w USA w latach 1988 – 1993. Stopień złośliwości histologicznej wyniósł kolejno G1 – 42%, G2 – 40%, G3 – 16% [179]. W Wielkiej Brytanii w 2007 roku odsetek nowotworów G1 wyniósł 27,2% [181]. Natomiast w australijskim badaniu oceniającym MBCS

stopień złośliwości histologicznej wyniósł kolejno G1 – 27%, G2 – 48%, G – 24% [182]. Przytaczane dane są korzystniejsze od wyników otrzymanych w niniejszym materiale: w grupie A: G1 – 16%, G2- 62%, G3 – 20% (tabela 10.). Ma to pośredni wpływ na gorsze wyniki 5-letnich przeżyć w populacji polskiej. Należy przy tym zaznaczyć, iż grupa chorych na RP zdiagnozowanych w PWRP rokuje korzystniej aniżeli grupa B. Henson opisuje, iż chorzy z guzem w stopniu złośliwości histologicznej G1 oraz z guzem mniejszym niż 2 cm charakteryzują się bardzo dobrym rokowaniem – 99% chorych przeżywa 5 lat bez nawrotu choroby [110]. W niniejszym materiale wymieniony wyżej odsetek wyniósł ogółem 9,8%, w grupie A – 11,5%, w grupie B – 9,0%, a w grupie S(-) – 14,9%.

W niniejszym materiale w grupie A zaobserwowano znamienne statystycznie ($p=0,023$) większy odsetek chorych z ekspresją receptorów ER i PR (tabela 11.) Uzyskane wyniki potwierdzają tezę, iż nowotwory rozpoznane w badaniach przesiewowych charakteryzują korzystniejsze czynniki rokownicze i mniej agresywny przebieg choroby [178, 179].

W USA w stanie Waszyngton w grupie objętej MBCS stwierdzono u 86% chorych ekspresję receptora ER i 76% PR [179]. W Wielkiej Brytanii odsetek chorych z ekspresją receptora ER wyniósł 90% u chorych uczestniczących w MBCS, a 76,7% u chorych nie biorących udziału w MBCS [181]. Ekspresja receptorów w niniejszym materiale jest zbliżona do przytaczanych w piśmiennictwie [128, 137, 179, 181 – 183]. Należy zaznaczyć, iż stosowanie hormonoterapii wiąże się z obniżeniem czułości mammografii, co może mieć wpływ na skuteczność badań przesiewowych [184].

Crosier oraz Joensuu udowodnili większą ekspresję receptora ER i PR, a mniej chorych z nadekspresją receptora HER2 i niższą ekspresją Ki-67 w grupie chorych objętych badaniami przesiewowymi [185, 186]. W niniejszym materiale zaobserwowano nieznamiennie statystycznie ($p=0,074$) mniejszy odsetek chorych z nadekspresją receptora HER2 u chorych uczestniczących w PWRP (tabela 12.). Nadekspresja receptora HER2 w niniejszym materiale jest wyższa do przytaczanych w piśmiennictwie [128, 137, 181, 182]. W Wielkiej Brytanii w 2007 roku odsetek chorych z nadekspresją receptora HER2 wyniósł 12,8% u chorych zdiagnozowanych w MBCS, natomiast 18% u chorych z objawami [181].

W niniejszym badaniu nie rozróżnialiśmy podtypu luminalnego A i B1 według podziału molekularnego RP [136]. W latach 2007 – 2010 nie oznaczano rutynowo wskaźnika proliferacji Ki-67 w Zakładzie Patologii GUMed. W pracach publikowanych w prestiżowych czasopismach dopuszczalne jest połączenie podtypu A i B1 tak jak to przyjęto w niniejszym materiale [137].

Łącznie podtyp luminalny A i B1 nadal zdecydowanie korzystniej rokuje aniżeli potrójnie ujemny czy ERBB2 – dodatni RP [108, 138, 140, 187, 188]. Dawson i współautorzy wykorzystując technikę mikromacierzy porównali grupę objętą badaniami przesiewowymi z grupą chorych z objawami RP celem oceny różnic w molekularnym podtypie RP [189]. Stwierdzili znamienne statystycznie więcej RP o podtypie luminalnym A (86% – 74%), a mniej ERBB2 (2% – 6%) i potrójnie ujemnym (5% – 11%). Podobnie w badaniu Crispo i współautorów wykazano więcej nowotworów o podtypie luminalnym A w grupie objętej skринingiem (68,5% – 59,0%, $p=0,04$) [190].

W niniejszym materiale stwierdzono znamienne statystyczną różnicę odnośnie molekularnego podtypu RP porównując grupę A z grupą B ($p=0,003$). Większy odsetek nowotworów o podtypie luminalnym A i B1, a mniejszy potrójnie ujemnych obserwujemy w grupie A (tabela 13.). W piśmiennictwie stwierdzono podobne obserwacje, choć opisywane wyniki są korzystniejsze aniżeli grupie A (77,8% kontra 67,6%) [191]. Większy odsetek potrójnie ujemnego RP w grupie B może również wynikać z faktu, iż częściej występuje u młodszych chorych – nie objętych MBCS [192].

W krajach wysoko rozwiniętych standardem chirurgicznego leczenia RP jest BCT. Zakres leczenia chirurgicznego ewoluował od zabiegu skrajnie okaleczającego – operacja sposobem Halsteda, w której to oprócz gruczołu piersiowego i węzłów chłonnych pachowych usuwano również oba mięśnie piersiowe poprzez zabiegi z zaoszczędzeniem mięśni - zmodyfikowana radykalna amputacja piersi (sposobem Pateya lub Madena), aż po BCT i leczenie rekonstrukcyjne. Nie u wszystkich chorych można zastosować BCT [17].

Zakres leczenia chirurgicznego zależy od stopnia zaawansowania klinicznego, typu histologicznego guza, stopnia złośliwości histologicznej, chorób towarzyszących, wieku chorego. W USA w stadium I i II u około 75% chorych wykonywanych jest BCT (odsetek ten znamienne różni się pomiędzy poszczególnymi stanami) [82]. W 1994 roku Morrow i

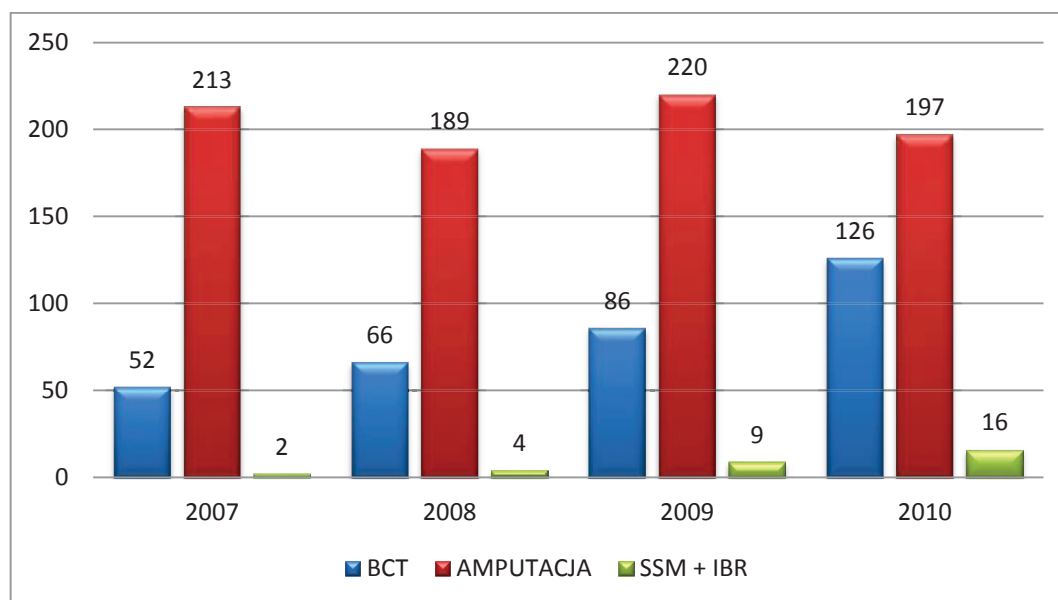
współautorzy, przeanalizowali ponad 16tys. przypadków RP w stadium I i II w USA odsetek BCT wyniósł tylko 42,6% [193]. Morrow stwierdził u 22% chorych w stopniu I i II według AJCC przeciwskazania do BCT [82]. ACS oraz ACR w wspólnym badaniu, przeanalizowali jakie czynniki wpływają na wybór mastektomii w stadium I i II RP przez lekarzy: większy rozmiar guza, klinicznie stwierdzone przerzuty do węzłów chłonnych, obecność komponentu DCIS, wyższy stopień złośliwości histologicznej i większy wiek. Preferencja pacjenta w wyborze mastektomii wynika z obaw o efekty uboczne radioterapii oraz ryzyko wystąpienia wznowy miejscowej [193, 194]. W swoich badaniach Katz oraz Morrow stwierdzają, iż udział pacjenta w wyborze metody operacji zwiększa prawdopodobieństwo zastosowania mastektomii [195, 196].

W niniejszym materiale w grupie A zaobserwowano znamienne statystycznie ($p < 0,001$) większy odsetek chorych, u których zastosowano leczenie oszczędzające (BCT) (tabela 15.). Uczestnictwo w badaniach przesiewowych okazało się czynnikiem wpływającym na wybór leczenia chirurgicznego (tabela 15., 23.).

Badania przesiewowe mają na celu wykrycie nowotworów o niskim stopniu zaawansowania, co ma skutkować wzrostem operacji oszczędzających. W licznych publikacjach potwierdzono tą obserwację [197 – 200]. Kluczowym czynnikiem wpływającym na wybór BCT to wielkość guza [198 – 200]. Aczkolwiek, w meta-analizie Goetche i Nilsen stwierdzili kontrowersyjny znamienne statystyczny wzrost wykonywanych mastektomii w grupie z RP zdiagnozowanym w MBCS [3]. Baum w pracy poglądowej potwierdził tą kontrowersję [150]. Podobne obserwacje stwierdził Suhrke w badaniu, w którym przeanalizowano dane Krajowego Rejestru Nowotworów w Norwegii w latach 1993 – 2008 celem oceny wpływu MBCS na leczenie chirurgiczne [180]. Z chwilą wprowadzenia MBCS liczba amputacji piersi znamienne wzrosła, a następnie po 3 latach trwania MBCS liczba mastektomii osiągnęła poziom przed wprowadzeniem MBCS [180]. Znaczny spadek liczby amputacji piersi zaobserwowano po 2003 roku w grupie uczestniczącej w MBCS, ale co ciekawe również u chorych nie biorących udziału w MBCS. Autorzy powyższe wyniki interpretują jako skutek zmian systemowych leczenia RP w Norwegii, a mianowicie wprowadzenie w tym okresie BCU [180]. Według Goetche oraz Autiera cytowane spostrzeżenia mogą wynikać również z faktu, iż nie zaobserwowano jednoznacznego spadku zaawansowanych RP wśród chorych objętych MBCS [3, 148, 175]. W niniejszym materiale

obserwujemy jednoznaczny wzrost BCT i zabiegów rekonstrukcyjnych przy porównywalnym poziomie wykonywanych amputacji piersi (wykres 10.).

Wykres 10. Zestawienie metod leczenia chirurgicznego chorych na RP w KCHO w latach 2007 – 2010.



Wzrost liczby wykonywanych zabiegów BCT w krajach wysoko rozwiniętych wynika najprawdopodobniej nie tylko z implementacji MBCS, ale również w zmianach w światowych zleceniach, powołaniu BCU oraz prowadzeniu kontroli jakości: profilaktyki, diagnostyki i leczenia RP [180]. W niniejszym materiale obserwujemy wzrost odsetka BCT, a spadek odsetka amputacji piersi w grupie A i grupie B (tabela 31., 32.). Co należy interpretować jako zmianę strategii KCHO w leczeniu RP. Od 2010 roku decyzję o wyborze metody leczenia chirurgicznego nie decyduje jedynie specjalista chirurgii onkologicznej, a zespół składający się z: chirurga onkologicznego, radiologa, onkologa, radioterapeuty i chirurga rekonstrukcyjnego. Większy odsetek liczby BCT w grupie A wynika również z korzystniejszego profilu klinicznego obserwowanego w niniejszym materiale.

Tabela 31. Zestawienie operacji BCT i amputacji piersi w grupie A.

	2007	2008	2009	2010
BCT	34,7%	34,9%	39,6%	47,5%
Amputacja	65,2%	65,0%	60,4%	52,4%

Tabela 32. Zestawienie operacji BCT i amputacji piersi w grupie B.

	2007	2008	2009	2010
BCT	14,2%	22,9%	22,4%	35,0%
Amputacja	85,7%	77,0%	77,5%	65,0%

W 2010 roku EUSOMA opublikowała zalecane kryteria jakości w diagnostyce i leczeniu RP [201]. W przypadku chorych z guzem mniejszym niż 3 cm, odsetek BCT powinien wynieść co najmniej 70% (zalecane 80%). KCHO nie spełnia powyższego kryterium. W niniejszym materiale odsetek BCT u chorych z guzem mniejszym niż 3 cm wyniósł 33,6% (39,4% grupa A, 33,0% grupa B).

Kolejne kryterium odnosi się do zakresu limfadenektomii u chorych z cechą pNO. U takich chorych zaleca się w 90% przypadkach wykonanie SLND (minimalnie 80%) [201]. Wyniki KCHO znacznie odbiegają od zaleceń. W niniejszym materiale odsetek SLND u chorych z cechą pNO wyniósł 19,5%, w grupie A 25,7% (grupa bezobjawowa 28,7%), w grupie B 16,8%. Opublikowano wiele wyników wieloośrodkowych badań randomizowanych, w których stwierdzono, iż SLND jest bezpieczną metodą [47 – 54]. Światowe organizacje jednoznacznie zalecają wykonanie SLND w przypadku braku potwierdzenia klinicznego przerzutów do pachowych węzłów chłonnych [17, 84]. Technikę SLND wprowadzano w

województwie pomorskim w latach 2006 – 2007. W 2007 roku zastosowano SLND jedynie u 2,7% chorych, natomiast w 2010 roku już u 23,4% (tabela 33.). W następnych latach powinniśmy spodziewać się dalszego wzrostu odsetka chorych z SLND. Z upływem lat rośnie liczba wykonanych zabiegów z metodą SLND zarówno w grupy A jak i B.

Tabela 33. Zestawienie operacji SLND i ALND w KCHO.

	2007	2008	2009	2010	Σ
SLND	2,7%	8,7%	12,2%	23,4%	12,5%
ALND	97,2 %	91,2%	87,7%	76,5%	87,4%

W niniejszym materiale w grupie A stwierdzono znamienne statystycznie ($p < 0,001$) większy odsetek chorych, u których zastosowano SLND (tabela 16.). Odsetek wykonanych SLND w grupie A był zdecydowanie niższy aniżeli w Wielkiej Brytanii, u chorych zdiagnozowanych w MBCS w 2007 roku (17% kontra 38%) [181].

Kontrowersyjnie w niniejszym materiale w grupie B stwierdzono znamienne statystycznie ($p = 0,04$) większy odsetek chorych, u których zastosowano SSM IBR (tabela 17.). W Wielkiej Brytanii operacje typu IBR wykonuje się częściej u chorych zdiagnozowanych w MBCS (16% kontra 10% z pośród wykonanych amputacji) [181]. Dodatkowo u chorych kwalifikowanych do wyżej wymienionych operacji znamienne częściej stwierdzano: występowanie nowotworów *in situ* lub z mikroinwazją, młodszy wiek, wyższy status społeczno – ekonomiczny oraz korzystniejsze czynniki rokownicze [181]. Wy tłumaczeniem większej ilości amputacji z jednoczasową rekonstrukcją w grupie B może być fakt, iż w grupie A nie występują częściej nowotwory *in situ*, a operacje typu IBR wykonuje się częściej u kobiet przed 50 rokiem życia (nie objętej PWRP). Ponadto, kwalifikacja do SSM IBR może świadczyć o przeciwwskazaniach do wykonania BCT z powodu braku możliwości uzyskania wolnych od nowotworu marginesów chirurgicznych z powodu wieloogniskowego charakteru guza lub jego znacznego rozmiaru.

Grupe bezobjawową charakteryzują korzystniejsze wyniki aniżeli grupe A, B i S (+) (tabele 18. – 23). Wydaje się, iż grupe S(-) powinniśmy rozpatrywać jako rzeczywistą grupe skринingową porównując wyniki populacji polskiej z przytaczanymi w piśmiennictwie. Należy zaznaczyć, iż występowanie objawów odnotowanych w ankiecie podczas etapu podstawowego PWRP nie zostało potwierdzone przez lekarza (brak dokumentacji w SIMP). Możemy się spodziewać, iż dopiero w trakcie etapu diagnostyki pogłębionej, w trakcie badania lekarskiego zgłaszane objawy mogły zostać zweryfikowane. W związku z powyższym wyniki grupy S(-) powinny być interpretowane z ostrożnością. W piśmiennictwie światowym dotychczas nie opublikowano powyższych spostrzeżeń.

W podsumowaniu otrzymane wyniki wykazują na zasadność implementacji PWRP. Obserwujemy znamienne mniejszy stopień klinicznego zaawansowania oraz więcej korzystnych czynników prognostycznych i predykcyjnych u kobiet uczestniczących w PWRP. Przy tym grupa bezobjawowa to chorzy zdecydowanie najkorzystniej rokujący. Kluczowe różnice stwierdzono w zakresie i rodzaju leczenia chirurgicznego. W wyniku PWRP w województwie pomorskim znacznie zwiększyła się ilość operacji oszczędzających pierś i zabiegów z oceną węzła wartowniczego. W związku, iż praca ma charakter retrospektywny wnioski postawione w rozprawie powinny być interpretowane z ostrożnością. Pomimo toczącej się dyskusji w piśmiennictwie odnośnie wad MBCS bilans korzyści wydaje się przewyższać niedostatki skринingu. Najważniejszy cel, do którego obecnie powinniśmy dążyć to zwiększenie uczestnictwa chorych w PWRP.

6. Wnioski

1. Chorzy na raka piersi (RP) uczestniczący w Populacyjnym Programie Wczesnego Wykrywania Raka Piersi (PWRP) charakteryzują się korzystniejszymi czynnikami prognostycznymi i predykcyjnymi oraz mniejszym stopniem zaawansowania klinicznego.
2. Po wprowadzeniu PWRP w województwie pomorskim zaobserwowano zwiększenie odsetka zabiegów oszczędzających pierś i biopsji węzła wartowniczego.
3. Chorzy na RP powinni być diagnozowani i leczeni w Centrach Diagnostyki i Leczenia Raka Piersi (BCU, z ang.: *Breast Cancer Unit*), które powinny również koordynować program przesiewowy RP.

Streszczenie

Skala zachorowalności i śmiertelność z powodu raka piersi (RP) to globalny problem. W randomizowanych badaniach klinicznych stwierdzono zmniejszenie umieralności u chorych objętych populacyjnymi programami przesiewowymi. W 2007 roku powołano w Polsce Populacyjny Program Przesiewowy Raka Piersi (PWRP). Nadrzędny cel PWRP to zmniejszenie umieralności z powodu RP.

Celem pracy jest charakterystyka kliniczna chorych uczestniczących w PWRP w województwie pomorskim. Oceniono profil kliniczny chorych na RP biorących udział w PWRP oraz wpływ wykonywanych badań przesiewowych na zakres i rodzaj leczenia chirurgicznego.

Praca ma charakter badania retrospektywnego, nierandomizowanego. Materiał obejmuje grupę 1158 chorych na RP leczonych w Klinice Chirurgii Onkologicznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (KCHO) w okresie od 01.01.2007 do 31.12.2010r. Chorych podzielono na dwie grupy: grupa A – chorzy uczestniczący w PWRP (n=338, 29,1%), grupa B – chorzy nie uczestniczący w PWRP (n=820, 70,8%). Stwierdzono, że grupa A jest próbą reprezentatywną dla chorych uczestniczących w PWRP w woj. pomorskim.

W grupie A stwierdzono znamienne więcej chorych: we wczesnej postaci zaawansowania ($p=0,043$), z mniejszą średnicą guza ($p=0,039$) o niższym stopniu złośliwości ($p=0,002$), z ekspresją receptorów ER i PR ($p=0,0023$), o podtypie luminalnym RP ($p=0,003$). W grupie tej wykonano więcej zabiegów BCT ($p<0,001$) i SLND ($p=0,001$).

Część chorych uczestniczących w PWRP zaznaczyła występowanie objawów RP w ankiecie w trakcie etapu podstawowego (n=100), a pomimo to nie zostało wykluczonych z PWRP i kierowano je do etapu diagnostyki pogłębionej. Spowodowało to wyselekcjonowanie i analizę wyników dla grupy chorych z objawami (S+) i bez objawów (S-). Grupa bezobjawową charakteryzują korzystniejsze wyniki aniżeli grupę A, B i S (+). Wydaje się, iż grupę S(-) powinniśmy rozpatrywać jako rzeczywistą grupę skринingową, porównując wyniki populacji polskiej z przytaczanymi w piśmiennictwie.

Otrzymane wyniki wskazują na zasadność implementacji PWRP. Obserwujemy znamienne mniejszy stopień klinicznego zaawansowania oraz więcej korzystnych czynników

prognostycznych i predykcyjnych u kobiet uczestniczących w PWRP. Przy tym grupa bezobjawowa to chorzy zdecydowanie najkorzystniej rokujący. Kluczowe różnice stwierdzono w zakresie i rodzaju leczenia chirurgicznego. W wyniku PWRP w województwie pomorskim znacznie zwiększyła się ilość operacji oszczędzających pierś i zabiegów z oceną węzła wartowniczego. W związku, iż praca ma charakter retrospektywny wnioski postawione w rozprawie powinny być interpretowane z ostrożnością. Pomimo toczącej się dyskusji w piśmiennictwie odnośnie wad populacyjnych programów przesiewowych bilans zysków przewyższa niedostatki skryningu. Najważniejszy cel, do którego obecnie powinniśmy dążyć to zwiększenie uczestnictwa chorych w PWRP.

Słowa kluczowe: rak piersi, badania przesiewowe, populacyjny program przesiewowy, czynniki rokownicze, chirurgiczne leczenie raka piersi

Summary

Breast cancer (BC) is a major global health problem. BC is the most common cancer in women worldwide. Despite decreasing mortality, it is still the most common cause of death among women suffering from cancer. Randomization trials evaluated that BC screening decreases mortality from BC. In 2007 organized national population screening program (PWRP) was established in Poland. The crucial aim of PWRP is to decrease mortality from BC.

The goal of this study was to perform clinical characterization of patients suffering from breast cancer, participating in PWRP in Pomerania region. Clinical profile and influence of PWRP on extent and method of surgical treatment of BC were assessed.

It was non-randomized retrospective study. The study population comprised of 1158 patients suffering from BC treated in Department of Surgical Oncology in Medical University of Gdansk (KCHO) from 01.01.2007 until 31.12.2010. Patients were divided in two groups: group A – patients who participated in PWRP ($n=338$, 29,1%), group B patients who did not participate in PWRP ($n=820$, 70,8%). Group A proved a representative sample for patients who participated PWRP in Pomerania region.

Statistical analysis revealed, that group A in comparison to group B demonstrates: early AJCC staging ($p=0,043$), lower tumor diameter ($p=0,039$), lower histological grade ($p=0,002$), higher expression of ER and PR receptors ($p=0,0023$), higher proportion of luminal subtypes of molecular BC ($p=0,003$), higher amount of performed BCT ($p=0,001$) and SLND ($p=0,001$).

Some of the patients during admission to PWRP admitted in questioner that they experienced BC symptoms ($n=100$). Nevertheless this group of patients was not excluded from PWRP. Above-quoted inconsistency allowed to assess patients with (S+) and without symptoms (S-). (S-) patients were characterized with better results than group A, B, S (+). Group S (-) seemed to be a proper screening target population.

In conclusion, the study results revealed the beneficial impact of PWRP. Superior prognostic and predictive factors and more favorable staging were observed in women who participated in PWRP. Moreover, women without symptoms presented better results.

Crucial benefit to women who were diagnosed in PWRP was obtained due to higher proportion of conserving surgery. Because of the fact that the study was retrospective, it is necessary to interpret results with caution. Nowadays in public discussion the harms of screening are highlighted. Nevertheless the balance of profits seems to outweigh the harms. At present time the increase of participation in BC screening is the major goal.

Key words: breast cancer, screening, mass screening, prognostic factors, surgical treatment of breast cancer

8. Bibliografia

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F i wsp. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-917.
2. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E i wsp. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:1060-96.
3. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;19:CD001877.
4. Sant M, Allemani C, Santaquilani M i wsp. EUROCARE Working Group. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer*. 2009;45:931-91.
5. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii Instytut, Warszawa 2011.
6. Sant M, Aareleid T, Berrino F i wsp. EUROCARE Working Group. EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94. Results and commentary. *Ann Oncol* 2003;14:61–118.
7. Richards MA, Westcombe AM, Love SB i wsp. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet* 1999;353:1119–26.
8. Yankaskas BC, Taplin SH, Ichikawa L i wsp. Association between mammography timing and measures of screening performance in the United States. *Radiology* 2005;234:363-73.
9. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC i wsp. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med*. 2003;138:168-75.

10. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E i wsp. Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2005;353:1773-83.
11. Lewin JM, D'Orsi CJ, Hendrick RE i wsp. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:671-7.
12. Skaane P, Hofvind S, Skjennald A. Randomized trial of screen film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population-based screening program: follow-up and final results of Oslo II Study. *Radiology*. 2007;244:708-17.
13. Bluekens AM, Holland R, Karssemeijer N i wsp. Comparison of digital screening mammography and screen-film mammography in the early detection of clinically relevant cancers: a multicenter study. *Radiology*. 2012;265:707-14.
14. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC i wsp. Rotterdam Committee for Medical and Genetic Counseling. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol*. 2001;19:924-30.
15. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC i wsp. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8469-76.
16. Warner E, Messersmith H, Causer P i wsp. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*. 2008;148:671-9.
17. Theriault RL, Carlson RW, Allred C i wsp. Breast cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11:753-60.
18. Wilson J.M.G., Junger G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: WHO; 1968.
19. Läärä E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*. 1987;1:1247-9.

20. International Agency for Research on Cancer. IARC/WHO handbooks of cancer prevention vol. 10.: cervix cancer screening. IARC Press, Lyon 2005.
21. Shapiro S, Strax P, Venet L. Evaluation of periodic breast cancer screening with mammography. Methodology and early observations. JAMA;195:731–8.
22. Alexander FE, Anderson TJ, Donnan PT i wsp. Edinburgh trial of screening for breast cancer [letter]. The Lancet;335:1290–1.
23. Miller AB, Baines CJ, To T i wsp. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. Canadian Medical Association Journal 1992;147:1477–88.
24. Tabár L, Fagerberg CJ, Gad A i wsp. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. Lancet. 1985;1:829-32.
25. Verbeek AL, Hendriks JH, Holland R i wsp. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen project, 1975-1981. Lancet. 1984;1:1222-4.
26. CoUette H, Rombach J, Day NE i wsp. Evaluation of screening for breast cancer in a non-randomized study (The Dom Project) by means of a case-control study. Lancet 1984;1:1224-26.
27. Frisell J, Glas U, Hellstrom L i wsp. Randomized mammographic screening for breast cancer in Stockholm. Design, first rounds results, and comparisons. Breast Cancer Res Treat 1986;8:45-54.
28. Shapiro S, Venet W, Strax P i wsp. Selection, follow-up, and analysis in the Health Insurance Plan Study: a randomized trial with breast cancer screening. Journal of the National Cancer Institute. Monographs 1985;67:65–74.
29. Shapiro S, Coleman EA, Broeders M i wsp. Breast cancer screening programs in 22 countries: current policies, administration and guidelines. International Breast Cancer

Screening Network (IBSN) and the European Network of Pilot Projects for Breast Cancer Screening. *Int J Epidemiol.* 1998;27:735-42.

30. Berry DA. Benefits and risks of screening mammography for women in their forties: a statistical appraisal. *Journal of the National Cancer Institute* 1998;90:1431–9.
31. Blamey RW, Wilson ARM, Patnick J. ABC of breast diseases: screening for breast cancer. *BMJ* 2000;321:689–93.
32. Cox B. Variation in the effectiveness of breast screening by year of follow-up. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 1997;22:69–72.
33. Demissie K, Mills OF, Rhoads GG. Empirical comparison of the results of randomized controlled trials and case control studies in evaluating the effectiveness of screening mammography. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998;52:81–91.
34. Elwood JM, Cox B, Richardson AK. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women. *Online J Curr Clin Trials.* 1993;25;Doc No32.
35. Glasziou P, Irwig L. The quality and interpretation of mammographic screening trials for women ages 40-49. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 1997;22:73–7.
36. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *The Lancet* 2000;355:129–34.
37. Hendrick RE, Smith RA, Rutledge JH 3rd i wsp. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs* 1997;22:87–92.
38. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK i wsp. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine* 2002;137:347–60.

39. Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. Journal of the National Cancer Institute. Monographs 1997;22:79–86.
40. Larsson LG, Andersson I, Bjurstam N i wsp. Updated overview of the Swedish Randomized Trials on Breast Cancer Screening with Mammography: age group 40-49 at randomization. Journal of the National Cancer Institute. Monographs 1997;22:57-61.
41. Nyström L, Andersson I, Bjurstam N i wsp. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomized trials. The Lancet 2002;359:909–19.
42. Smart CR, Hendrick RE, Rutledge JH 3rd i wsp. Benefit of mammography screening in women ages 40 to 49 years. Current evidence from randomized controlled trials. Cancer 1995;75:1619–26.
43. Swedish Cancer Society and the Swedish National Board of Health and Welfare. Breast-cancer screening with mammography in women aged 40-49 years. International Journal of Cancer 1996;68:693–9.
44. Wald N, Chamberlain J, Hackshaw A. Report of the European Society of Mastology Breast Cancer Screening Evaluation Committee. Tumori. 1993;79:371-9.
45. Cataliotti L, Costa A, Daly PA i wsp. Florence statement on breast cancer, 1998 forging the way ahead for more research on and better care in breast cancer. Eur J Cancer. 1999;35:14-5.
46. European Society of Mastology (EUSOMA). The requirements of a specialist breast unit. Eur J Cancer. 2000;36:2288–2293.
47. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR i wsp. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23:7703-20.

48. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB i wsp. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:927-33.
49. Veronesi U, Paganelli G, Viale G i wsp. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:546-53.
50. Veronesi U, Paganelli G, Viale G i wsp. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2006;7:983-90.
51. Kuehn T, Vogl FD, Helms G i wps. German multi-institutional trial. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:252-9.
52. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G i wsp. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:731-7.
53. Olson JA Jr, McCall LM, Beitsch P i wsp . Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol.* 2008;26:3530-5.
54. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M i wsp. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:599-609.
55. Arriagada R, Lê MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:1558-64.

56. Clarke M, Collins R, Darby S i wsp. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087-106.
57. Fisher B, Anderson S, Bryant J i wsp. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233-41.
58. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L i wsp. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227-32.
59. Renshaw AA, Derhagopian RP, Martinez P i wsp. Lobular neoplasia in breast core needle biopsy specimens is associated with a low risk of ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma on subsequent excision. *Am J Clin Pathol*. 2006;126:310-3.
60. Nagi CS, O'Donnell JE, Tismenetsky M i wsp. Lobular neoplasia on core needle biopsy does not require excision. *Cancer*. 2008;112:2152-8.
61. Elsheikh TM, Silverman JF. Follow-up surgical excision is indicated when breast core needle biopsies show atypical lobular hyperplasia or lobular carcinoma in situ: a correlative study of 33 patients with review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:534-43.
62. Karabakhtsian RG, Johnson R, Sumkin J i wsp. The clinical significance of lobular neoplasia on breast core biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:717-23.
63. Ernster VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE i wsp. Detection of ductal carcinoma in situ in women undergoing screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1546-54.
64. Fisher B, Anderson S, Bryant J i wsp. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233-41.

65. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL i wsp. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:3381-7.
66. Di Saverio S, Catena F, Santini D i wsp. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109:405-16.
67. Cutuli B, Cohen-Solal-Le Nir C, De Lafontan B i wsp. Ductal carcinoma in situ of the breast results of conservative and radical treatments in 716 patients. *Eur J Cancer*. 2001;37:2365-72.
68. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S i wsp. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*. 1999;340:1455-61.
69. MacDonald HR, Silverstein MJ, Mabry H i wsp. Local control in ductal carcinoma in situ treated by excision alone: incremental benefit of larger margins. *Am J Surg*. 2005;190:521-5.
70. Dunne C, Burke JP, Morrow M i wsp. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2009;27:1615-20.
71. Groot G, Rees H, Pahwa P i wsp. Predicting local recurrence following breast-conserving therapy for early stage breast cancer: the significance of a narrow (≤ 2 mm) surgical resection margin. *J Surg Oncol*. 2011;103:212-6.
72. Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:906–20.
73. Cody HS 3rd, Van Zee KJ. Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. *J Natl Compr Canc Netw*. 2003;1:199-206.

74. Julian TB, Land SR, Fourchotte V i wsp. Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS? *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2202-8.
75. Edge SB, Sheldon DG. Counterpoint: sentinel lymph node biopsy is not indicated for ductal carcinoma in situ. *J Natl Compr Canc Netw*. 2003;1:207-12.
76. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ i wsp. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg*. 2001;67:513-9.
77. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS i wsp. Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Breast-Conserving Therapy With Mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-1150.
78. Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Quality of life over 5 years in women with breast cancer after breast-conserving therapy versus mastectomy: a population-based study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134:1311-8.
79. Rowland JH, Desmond KA, Meyerowitz BE i wsp..Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1422-9.
80. Wolters R, Regierer AC, Schwentner L i wsp.. A comparison of international breast cancer guidelines - do the national guidelines differ in treatment recommendations? *Eur J Cancer*. 2012;48:1-11.
81. NHS Breast Screening Programme Annual Review, 2012. ISBN 978-1-84463-093-6.
82. Guadagnoli E, Weeks JC, Shapiro CL i wsp. Use of breast-conserving surgery for treatment of stage I and stage II breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:101.
83. Morrow M, Bucci C, Rademaker A. Medical contraindications are not a major factor in the underutilization of breast conserving therapy. *J Am Coll Surg*. 1998;186:269-74.

84. Fisher B, Redmond C, Fisher ER i wsp. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*. 1985;312:674-81.
85. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P i wsp. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2010;252:426-32.
86. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV i wsp. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305:569-75.
87. Harcourt DM, Rumsey NJ, Ambler NR i wsp. The psychological effect of mastectomy with or without breast reconstruction: a prospective, multicenter study. *Plast Reconstr Surg*. 2003;111:1060-8.
88. Dean C, Chetty U, Forrest AP. Effects of immediate breast reconstruction on psychosocial morbidity after mastectomy. *Lancet*. 1983;1:459-62.
89. Chan LK. Body image and the breast: the psychological wound. *J Wound Care*. 2010;19:133-4,
90. Agarwal S, Liu JH, Crisera CA i wsp. Survival in breast cancer patients undergoing immediate breast reconstruction. *Breast J*. 2010;16:503-9.
91. Gerber B, Krause A, Dieterich M i wsp. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg*. 2009;249:461-8.
92. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:395-408.
93. Tran NV, Chang DW, Gupta A i wsp. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108:78-82.

94. Mehta VK, Goffinet D. Postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. *Breast J.* 2004;10:118-22.
95. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Prognosis of T2N0M0 Stage I breast carcinoma: a 20-year follow up. *J Clin Oncol.* 1991;9:1650–1661.
96. Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG i wsp. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107:309-30.
97. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, nodal status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989;63:181–187.
98. Fisher ER, Cosranino J, Fisher B i wsp. Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project. *Cancer.* 1993;71:2141–2150.
99. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW i wsp. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow up. *J Clin Oncol.* 1993;11:2090–2100.
100. Vorgias G, Koukouras D, Paleogianni V i wsp. Prognostic significance of factors affecting disease free interval and overall survival for Stage II breast cancer in Greece. A multivariate cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;95:100-4.
101. Warwick J, Tabàr L, Vitak B i wsp. Time-dependent effects on survival in breast carcinoma: results of 20 years of follow-up from the Swedish Two-County Study. *Cancer.* 2004;100:1331-6.
102. Arriagada R, Le MG, Dunant A i wsp. Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinic-pathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer.* 2006;106:743-50.
103. Chia SK, Speers CH, Bryce CJ i wsp. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol.* 2004;22:1630-7.

104. Weiss RB, Woolf SH, Demakos E i wsp. Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2003;21:1825-35.
105. Michaelson JS, Silverstein M, Sgroi D i wsp. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer*. 2003;98:2133-43.
106. Ries LAG, Henson DE, Harsras A. Survival from breast cancer according to tumor size and nodal status. *Surg Oncol Clin N Am*. 1994;3:35-53.
107. Wełnicka-Jaskiewicz M, Jassem J. Nowe zalecenia dotyczące leczenia wczesnego raka piersi. Ustalenia IX międzynarodowej Konferencji w St. Gallen. *Nowotwory*. 2005;56:80-84
108. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS i wsp. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83.
109. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991;19:403-410.
110. Henson DE, Ries L, Freedman LS i wsp. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991;8:2142-2149.
111. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, i wsp. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol*. 2000;18:2059-2069.
112. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F i wsp. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12:207.

113. Walker RA: Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer. 1st edition. New York 2003.
114. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L i wsp. Applying the Nottingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population. South East Swedish Breast Cancer Study Group. Breast Cancer Res Treat 1999;53:1-8.
115. Galea MH, Blamey RW, Elston CE i wsp. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1992;22:207-219.
116. Edge SB, Byrd DR, Compton CC i wsp. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. New York: Springer; 2010.
117. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN i wsp. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25:118-145.
118. Fisher B, Jeong JH, Bryant J i wsp. Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. Lancet. 2004;364:858-68.
119. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ i wsp. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. J Clin Oncol. 2005;23:619-29.
120. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. 1998;351:1451-67.
121. Fisher B, Redmond C, Fisher ER i wsp. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. J Clin Oncol. 1988;6:1076-87.

122. Barnes DM, Harris WH, Smith P i wsp. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer*. 1996;74:1445-51.
123. Elledge RM, Green S, Pugh R i wsp. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immunohistochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Int J Cancer*. 2000;89:111-7.
124. Dowsett M, Allred C, Knox J i wsp. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol*. 2008;26:1059-65.
125. Yamashita H, Yando Y, Nishio M i wsp. Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 2006;13:74-83.
126. Stendahl M, Rydén L, Nordenskjöld B i wsp. High progesterone receptor expression correlates to the effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2006;12:4614-8.
127. Allred DC, Harvey JM, Berardo M i wsp. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998;11:155-68.
128. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC i wsp. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract*. 2010;6:195-7.
129. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG i wsp. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177-82.

130. Wełnicka-Jaśkiewicz M. Zaburzenia protoonkogenów rodziny ERBB w raku piersi Akademia Medyczna w Gdańsku. 2006.
131. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H i wsp. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res.* 1990;50:4332-7.
132. Ciocca DR, Fujimura FK, Tandon AK i wsp. Correlation of HER-2/neu amplification with expression and with other prognostic factors in 1103 breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84:1279-82.
133. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783-92.
134. Gloeckler-Ries LA, Reichman ME, Lewis DR. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist.* 2003;8:541-52.
135. Perou CM, Sørli T, Eisen MB i wsp. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747-52.
136. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel).* 2011;6:136-41.
137. García Fernández A, Giménez N, Fraile M i wsp. Survival and clinic-pathological characteristics of breast cancer patient according to different tumour subtypes as determined by hormone receptor and Her2 immunohistochemistry. A single institution survey spanning 1998 to 2010. *Breast.* 2012;21:366-73.
138. Pal SK, Childs BH, Pegram M. Triple negative breast cancer: unmet medical needs. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125:627-36.
139. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ i wsp. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2005;103:2241-51.

140. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J i wsp. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:8418-23.
141. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas). Reston, Va: © American College of Radiology, 2003.
142. The world Health Organization Histological Typing of Breast Tumors—Second Edition. The World Organization. *Am J Clin Pathol*. 1982;78:806-16.
143. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21:137-48.
144. European Parliament, Committee on Women’s Rights and Equal Opportunities, JOENS. European Parliament Resolution on Breast Cancer in the European Union (2002/2279(INI)). OJ C 68 E (18 March 2004). Office for Official Publications of the European Communities; 611–617.
145. European Parliament. European Parliament Resolution on Breast Cancer in the Enlarged European Union P6_TA(2006)0449.
146. Nelson HD, Tyne K, Naik A i wsp. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151:727-37.
147. Moss SM, Cuckle H, Evans A i wsp. Trial Management Group. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:2053-60.
148. Autier P, Boniol M, Gavin A i wsp. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2011;343:d4411.
149. Duffy SW, Tabar L, Olsen AH i wsp. Absolute numbers of lives saved and overdiagnosis in breast cancer screening, from randomized trial and from the Breast Screening Programme in England. *J Med Screen*. 2010;17:25-30.

150. Baum M. Harms from breast cancer screening outweigh benefits if death caused by treatment is included. *BMJ*. 2013;346:385.
151. Perry N, Broeders M, de Wolf C i wsp. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol*. 2008;19:614-22.
152. Dowling EC, Klabunde C, Patnick J i wsp. International Cancer Screening Network (ICSN). Breast and cervical cancer screening programme implementation in 16 countries. *J Med Screen*. 2010;17:139-46.
153. Zahl PH, Strand BH, Maehlen J. Incidence of breast cancer in Norway and Sweden during introduction of nationwide screening: prospective cohort study. *BMJ*. 2004;328:921-4.
154. Bonfill X, Marzo M, Pladevall M i wsp. Strategies for increasing women participation in community breast cancer screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002943.
155. Edwards NI, Jones DA. Uptake of breast cancer screening in older women. *Age Ageing* 2000;29:131–5.
156. Potosky AL, Breen N, Graubard BI i wsp. The association between health care coverage and the use of cancer screening tests: results from the 1992 National Health Interview Survey. *Med Care (Phila)* 1998;36:257–70.
157. Breen N, Kessler L. Changes in the use of screening mammography: evidence from the 1987 and 1990 National Health Interview Surveys. *Am J Public Health* 1994;84:62-7.
158. Burns RB, McCarthy EP, Freund KM i wsp. Black women receive less mammography even with similar use of primary care. *Ann Intern Med*. 1996;125:173-82.
159. Hofvind S, Vacek PM, Skelly J, i wsp. Comparing screening mammography for early breast cancer detection in Vermont and Norway. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1082-91.

160. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J i wsp. Positive predictive value of screening mammography by age and family history of breast cancer. *JAMA* 1993;270:2444-2450.
161. Autier P, Héry C, Haukka J i wsp. Advanced breast cancer and breast cancer mortality in randomized controlled trials on mammography screening. *J Clin Oncol*. 2009;27:5919-23.
162. Shen Y, Yang Y, Inoue LY i wsp. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1195-203.
163. Chiarelli AM, Edwards SA, Sheppard AJ i wsp. Breast Screening Study Group. Favourable prognostic factors of subsequent screen-detected breast cancers among women aged 50-69. *Eur J Cancer Prev*. 201;21:499-506.
164. Shapiro S, Goldberg JD, Hutchinson GB. Lead time in breast cancer detection and implications for periodicity of screening. *Am J Epidemiol* 1974;100:357–66.
165. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the Health Insurance Plan clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1125–32.
166. Connor RJ, Chu KC, Smart CR. Stage-shift cancer screening model. *J Clin Epidemiol* 1989;42:1083–95.
167. Albert A, Gertman PM, Louis TA i wsp. Screening for the early detection of cancer—II. The impact of screening on the natural history of the disease. *Math Biosci* 1978;40:61–109.
168. Pieńkowski T. Rak piersi. W: *Onkologia Kliniczna*, red. Krzakowski M., Borgis, 2001.
169. Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A i wsp. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography. Randomised trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985;1:829–832.

170. Day NE, Williams DR, Khaw KT. Breast cancer screening programmes: the development of a monitoring and evaluation system. *Br J Cancer* 1989;59:954–958.
171. IARC. International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer Screening; Handbook. Lyon, France: IARC Press 2002.
172. Fracheboud J, Otto SJ, van Dijck JA i wsp. Decreased rates of advanced breast cancer due to mammography screening in The Netherlands. *Br J Cancer* 2004;91:861–867.
173. Pisani P, Forman D. Declining mortality from breast cancer in Yorkshire, 1983– 1998: extent and causes. *Br J Cancer* 2004;90:652–656.
174. Duffy SW, Tabar L, Vitak B i wsp. The relative contributions of screen-detected in situ and invasive breast carcinomas in reducing mortality from the disease. *Eur J Cancer* 2003;39:1755–1760.
175. Autier P, Boniol M, Middleton R i wsp. Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. *Ann Oncol.* 2011;22:1726-35.
176. Burton RC, Bell RJ, Thiagarajah G i wsp. Adjuvant therapy, not mammographic screening, accounts for most of the observed breast cancer specific mortality reductions in Australian women since the national screening program began in 1991. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131:949-55.
177. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 2009;15:1685–1692.
178. Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE i wsp. Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer.* 2006;106:732-42.
179. Porter PL, El-Bastawissi AY, Mandelson MT i wsp. Breast tumor characteristics as predictors of mammographic detection: comparison of interval I- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:2020-8

180. Suhrke P, Mæhlen J, Schlichting E i wsp. Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer in Norway comparative analysis of cancer registry data. *BMJ*. 2011;343:d4692.
181. NHS Breast Screening Programme Statistics Second All Breast Cancer Report.
182. Spillane AJ, Kennedy CW, Gillett DJ i wsp. Screen-detected breast cancer compared to symptomatic presentation: an analysis of surgical treatment and end-points of effective mammographic screening. *ANZ J Surg*. 2001l;71:398-402.
183. Carey LA, Perou CM, Livasy CA i wsp. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295:2492-502.
184. Laya MB, Larson EB, Taplin SH i wsp. Effect of estrogen replacement therapy on the specificity and sensitivity of screening mammography. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:643-9.
185. Crosier M, Scott D, Wilson RG i wsp. Differences in Ki67 and c-erbB2 expression between screen-detected and true interval breast cancers. *Clin Cancer Res* 1999;5:2682–2688.
186. Joensuu H, Lehtimäki T, Holli K i wsp. Risk for distant recurrence of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *JAMA*. 2004 292:1064–1073.
187. Barco I, Cirera L, Cambra MJ i wsp. Survival and clinicopathological characteristics of breast cancer patient according to different tumour subtypes as determined by hormone receptor and Her2 immunohistochemistry. a single institution survey spanning 1998 to 2010. *Breast*.2012;21:366-73.
188. Pal SK, Childs BH, Pegram M. Triple negative breast cancer: unmet medical needs. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125:627-36.
189. Dawson SJ, Duffy SW, Blows FM i wsp. Molecular characteristics of screen-detected vs symptomatic breast cancers and their impact on survival. *Br J Cancer*. 2009;101:1338-44.

190. Crispo A, Barba M, D'Aiuto G i wsp. Molecular profiles of screen detected vs. symptomatic breast cancer and their impact on survival: results from a clinical series. BMC Cancer. 2013;13:15.
191. Sihto H, Lundin J, Lehtimäki T i wsp. Molecular subtypes of breast cancers detected in mammography screening and outside of screening. Clin Cancer Res. 2008;14:4103-10.
192. Millikan RC, Newman B, Tse CK i wsp. Epidemiology of basal-like breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2008;109:123-39.
193. Morrow M, White J, Moughan J i wsp. Factors predicting the use of breast conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. J Clin Oncol. 2001;19:2254-62.
194. Cyran EM, Crane LA, Palmer L. Physician sex and other factors associated with type of breast cancer surgery in older women. Arch Surg. 2001;136:185-91.
195. Katz SJ, Lantz PM, Janz NK i wsp. Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. J Clin Oncol. 2005;23:5526-33.
196. Morrow M, Jagsi R, Alderman AK, Griggs JJ i wsp. Surgeon recommendations and receipt of mastectomy for treatment of breast cancer. JAMA. 2009;302:1551-6.
197. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Presentation on websites of possible benefits and harms from screening for breast cancer: cross sectional study. BMJ. 2004;328:148-51.
198. Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Content of invitations for publicly funded screening mammography. BMJ. 2006;332:538-41.
199. De Koning HJ, van Dongen JA, van der Maas PJ. Changes in use of breast-conserving therapy in years 1978-2000. Br J Cancer 1994;70:1165-70.
200. Walsh PM, McCarron P, Middleton RJ i wsp. Influence of mammographic screening on trends in breast-conserving surgery in Ireland. Eur J Cancer Prev. 2006;15:138-48.
201. Del Turco MR, Ponti A, Bick U i wsp. Quality indicators in breast cancer care. Eur J Cancer. 2010;46:2344-56.

Spis tabel

Tabela 1. Algorytm postępowania w postaci DCIS według Indeksu Van Nuys (Van Nuys Prognostic Index).

Tabela 2. Stopień zaawansowania klinicznego według AJCC.

Tabela 3. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO (lata 2007 - 2010) z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od wieku.

Tabela 4. Zestawienie kobiet chorych na RP rozpoznanych w województwie pomorskim w latach 2007 – 2010 z podziałem na chorych uczestniczących (WP A) i nie biorących udział (WP B) w PWRP w zależności od wieku.

Tabela 5. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO (lata 2007 - 2010)) z podziałem na WP A i WP B w zależności od wieku.

Tabela 6. Klasyfikacja BIRADS – 4 edycja.

Tabela 7. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego według AJCC.

Tabela 8. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od wielkości guza.

Tabela 9. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od liczby przerzutowych węzłów chłonnych pachowych.

Tabela 10. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od stopnia złośliwości histologicznej.

Tabela 11. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B udział w PWRP w zależności od ekspresji receptora ER i PR.

Tabela 12. Porównanie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B udział w PWRP w zależności od ekspresji receptora HER2.

Tabela 13. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od molekularnego podtypu RP.

Tabela 14. Porównanie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem grupę A i grupę B w zależności od typu histologicznego nowotworu.

Tabela 15. Porównanie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od zakresu resekcji gruczołu piersiowego.

Tabela 16. Porównanie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności od zakresu limfadenektomii pachowej.

Tabela 17. Porównanie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę A i grupę B w zależności liczby wykonanych operacji typu IBR.

Tabela 18. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę S(-) i grupę B w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego według AJCC.

Tabela 19. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę S(-) i grupę B w zależności od wielkości guza.

Tabela 20. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę S(-) i grupę B w zależności od liczby przerzutów do węzłów pachowych.

Tabela 21. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę S(-) i grupę B w zależności od stopnia złośliwości histologicznej.

Tabela 22. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę S(-) i grupę B w zależności od molekularnego podtypu RP.

Tabela 23. Porównanie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę S(-) i grupę B w zależności od zakresu resekcji gruczołu piersiowego.

Tabela 24. Porównanie chorych na RP leczonych w KCHO z podziałem na grupę S(-) i grupę B w zależności od zakresu limfadenektomii pachowej.

Tabela 25. Porównanie grupy leczonej w KCHO z grupą leczoną w innych ośrodkach, chorych uczestniczących w PWRP w województwie pomorskim (lata 2007 -2010).

Tabela 26. Porównanie wyników PWRP z wybranymi MBCS na świecie według zaleceń Perrego.

Tabela 27. Zestawienie chorych z rozpoznaniem DCIS leczonych w KCHO (lata 2007 – 2010) z podziałem na grupę A i grupę B.

Tabela 28. Zestawienie grupy A i grupy B odnośnie stopnia zaawansowania klinicznego według AJCC w latach 2007 – 2010.

Tabela 29. Zestawienie grupy A z grupą B odnośnie występowania wielkości guza < 15 mm w latach 2007 – 2010.

Tabela 30. Zestawienie chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych w grupie A i B.

Tabela 31. Zestawienie operacji BCT i amputacji piersi w grupie A

Tabela 32. Zestawienie operacji BCT i amputacji piersi w grupie B.

Tabela 33. Zestawienie operacji SLND i ALND w KCHO.

Spis wykresów

Wykres 1. Zachorowalność (A) i umieralność (B) na RP w latach 1975 - 2008 w wybranych krajach.

Wykres 2. Zestawienie odsetka 5 – letnich przeżyć w raku piersi w Europie według EUROCare – 4.

Wykres 3. Liczba nowych przypadków RP w Polsce w 2010 roku z podziałem na województwa.

Wykres 4. Liczba zgonów z powodu RP w Polsce w 2010 roku z podziałem na województwa.

Wykres 5. Zestawienie chorych na RP leczonych w KCHO w latach 2007 – 2010 z podziałem na chorych uczestniczących (gr. A) i nie biorących udział (gr. B) w PWRP.

Wykres 6. Rozkład chorych na RP uczestniczących w PWRP, leczonych w KCHO, w poszczególnych latach z podziałem na grupę (S+) i grupę (S-).

Wykres 7. Wykres przedstawiający ośrodki, w których leczono chorych z RP. zdiagnozowanych w PWRP w województwie pomorskim w latach 2007 – 2010.

Wykres 8. Uczestnictwo w PWRP w województwie pomorskim (lata 2007 – 2010).

Wykres 9. Wykres przedstawiający uczestnictwo w MBCS w Polsce i na świecie (dane z Polski, Kanady i Wielkiej Brytanii pochodzą z 2010r., w przypadku pozostałych krajów z 2005r.).

Wykres 10. Zestawienie metod leczenia chirurgicznego chorych na RP w KCHO w latach 2007 – 2010.

Wykaz skrótów używanych w pracy:

ACR – Amerykański Zespół d/s. Radiologii (z ang.: *American College of Radiology*)

ACS – Amerykańskie Towarzystwo Raka (z ang.: *American Cancer Society*)

ACSOG – Amerykański Zespół d/s. Chirurgii Onkologicznej (z ang.: *American College of Surgeons Oncology Group*)

AJCC – Wspólny Amerykański Komitet d/s. Raka (z ang.: *The American Joint Committee on Cancer*)

ALND – Limfadenektomia pachowa (z ang.: *Axillary Lymph Node Dissection*)

BCT – Leczenie oszczędzające raka piersi (z ang.: *Breast Conserving Therapy*)

BCU – Centrum Diagnostyki i Leczenia RP (z ang.: *Breast Cancer Unit*)

BI-RADS – Skala badań radiologicznych I baza danych dotycząca piersi (z ang.: *Breast Imaging-Reporting and Data System*)

CAP – Amerykański Zespół d/s. Patologii (z ang.: *The College of American Pathologist*)

CCO – Kanadyjski program leczenia raka na podstawie wiedzy medycznej opartej na faktach (z ang.: *Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care*)

CPG – Przewodnik Praktyki Klinicznej (z ang.: *Clinical practice guidelines*)

DBR – odroczonego rekonstrukcja piersi (z ang.: *Delayed Breast Reconstruction*)

DCIS – rak nieinwazyjny przewodowy sutka (z ang.: *Ductal Carcinoma In Situ*)

DKG – Niemieckie Towarzystwo Raka (z niem.: *Die Deutsche Krebsgesellschaft*)

EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (z ang.: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*)

ER – receptor estrogenowy (z ang.: *Estrogen Receptor*)

EU – Unia Europejska (z ang.: *European Union*)

EUSOMA – Europejskie Towarzystwo d/s. Piersi (z ang.: *European Society of Mastology*)

G – stopień histologicznej złośliwości (z ang.: *Grading*)

Grupa A – Chorzy uczestniczący w PWRP

Grupa B – Chorzy nie uczestniczący w PWRP

HER2 – ludzki nabłonkowy receptor wzrostu 2 (z ang.: *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*)

IBR – jednoczasowa rekonstrukcja piersi (z ang.: *Immediate Breast Reconstruction*)

KCHO – Klinika Chirurgii Onkologicznej GUMed

LCIS – rak nieinwazyjny zrazikowy (z ang.: *Lobular Carcinoma In Situ*)

LDF – uszypułowany płat skórno – mięśniowy z mięśnia najszerzego grzbietu (z ang.: *Latissimus Flap*)

MBCS – populacyjny/masowy program przesiewowy RP (z ang.: *Mass Breast Cancer Screening*)

MDM – wielospecjalistyczny zespół omawiający diagnostykę i leczenie RP (z ang.: *Multidisciplinary Case Managment Meetings*)

MRI – Rezonans Magnetyczny (z ang.: *Magnetic Resonance Imaging*)

N – stan regionalnych węzłów chłonnych (z ang.: *nodes*)

NCCN – Narodowa kompleksowa sieć komputerowa raka (z ang.: *National Comprehensive Cancer Network*)

NSSM – podskórna amputacja (z ang.: *Nipple Skin Sparing Mastectomy*)

PR – receptor progesteronowy (z ang.: *Progesterone Receptor*)

PWRP – Populacyjny Program Wczesnego Wykrywania Raka Piersi

RP – rak piersi (z ang.: *Breast Cancer*)

Grupa S(-) – Chorzy uczestniczący w PWRP bez objawów RP

Grupa S(+) – Chorzy uczestniczący w PWRP z objawami RP

SIGN – szkockie wielodyscyplinarne zalecenia dostępne w sieć komputerowej (z ang.: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)

SIMP – System Informatycznego Monitorowania Profilaktyki

SLND – biopsja węzła wartownika (z ang.: *Sentinel Lymph Node Dissection*)

SSM – podskórna amputacja (z ang.: *Skin Sparing Mastectomy*)

SEER – Nadzór Medyczny, Epidemiologia i Wyniki Odległe (z ang.: *Surveillance, Epidemiology and End Results*)

T – zaawansowanie guza pierwotnego (z ang.: *tumor*)

TRAM – uszypułowany płat skórno – mięśniowy z mięśnia prostego brzucha (z ang.: *Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flap*)

USA – Stany Zjednoczone Ameryki (z ang.: *United States of America*)

VNPI – Indeks Van Nuys (z ang.: *Van Nuys Prognostic Index*)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (z ang.: *World Health Organization*)

WP A – chorzy uczestniczący w PWRP w województwie pomorskim

WP B – chorzy nie biorący udział w PWRP w województwie pomorskim